

TOM 67 №5 2021
2021 VOL. 67 ISS. 5

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 2019 **0,937**

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 01.10.2021 г.
Подписано в печать 30.10.2021 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, №5

Сентябрь-Октябрь

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)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.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)
ШЕТАКОВА 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 Н.Р.Н., проф. (Германия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

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 5 September October 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	
О.В. Васюкова, П.Л. Окорочков, Ю.В. Касьянова, О.Б. Безлепкина ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ЧЕЛОВЕКА: КАК МЫ МОЖЕМ ПЕРСОНИФИЦИРОВАТЬ ТЕРАПИЮ ОЖИРЕНИЯ	4	Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kasyanova Y.V., Bezlepkina O.B. ENERGY EXCHANGE: HOW WE CAN PERSONALIZE OBESITY THERAPY	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
А.П. Милютин, А.М. Горбачева, А.Р. Айнетдинова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	11	Miliutina A.P., Gorbacheva A.M., Ajnetdinova A.R., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A SINGLE-CENTER OBSERVATIONAL STUDY	
Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, К.А. Головатюк, Е.С. Быкова, И.И. Скибо, Е.Н. Гринева, Е.В. Шляхто ИНФИЦИРОВАННОСТЬ SARS-COV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D	20	Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatyuk K.A., Bykova E.S., Skibo I.I., Shlyakhto E.V. SARS-COV-2 MORBIDITY DEPENDING ON VITAMIN D STATUS	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY	
Д.А. Жуков, А.Г. Марков, Е.П. Виноградова ПРОЛАКТОЛИБЕРИН УВЕЛИЧИВАЕТ ТРЕВОЖНОСТЬ КРЫС	29	Zhukov D.A., Markov A.G., Vinogradova E.P. PROLACTIN-RELEASING PEPTIDE INCREASES RAT ANXIETY	
НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHYDRATES METABOLISM DISTURBANCES	
Е.М. Франциянц, Е.И. Сурикова, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, Е.А. Шейко, М.И. Морозова, И.М. Котиева САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОНКОПАТОЛОГИЯ: СИСТЕМА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА	34	Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Sheiko E.A., Morozova M.I., Kotieva I.M. DIABETES MELLITUS AND CANCER: A SYSTEM OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
Е.Б. Фролова, В.М. Петров, Е.В. Васильев, Н.А. Макрецкая, О.В. Пилипенко, А.Н. Тюльпаков СИНДРОМ КАЛЬМАНА У МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ КАК ИЗОЛИРОВАННОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕФЕКТА ГЕНА SOX10	43	Frolova E.B., Petrov V.M., Vasilyev E.V., Makretskaya N.A., Pilipenko O.V., Tyulpakov A.N. KALMANN SYNDROME IN MONOZYGOUS TWINS AS AN ISOLATED MANIFESTATION OF THE SOX10 GENE DEFECT	
Н.Ю. Калинин, В.М. Петров, А.В. Панова, А.Н. Тюльпаков ГЛУБОКАЯ ИНТРОННАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ AR КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ	48	Kalinchenko N.Y., Petrov V.M., Panova A.V., Tyulpakov A.N. A DEEP INTRONIC MUTATION IN AR GENE CAUSING ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS	
Н.Ю. Райгородская, Е.П. Новикова, А.Н. Тюльпаков, М.А. Карева, Н.А. Николаева, Н.В. Болотова ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ 11В-ГИДРОКСИЛАЗЫ: ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА И СМЕНА ПОЛА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ	53	Raygorodskaya N.Y., Novikova E.P., Tyulpakov A.N., Kareva M.A., Nikolaeva N.A., Bolotova N.V. CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 11B-HYDROXYLASE DEFICIENCY: LATE DIAGNOSIS AND GENDER REASSIGNMENT IN A TWO-YEAR-OLD CHILD	
Н.А. Мазеркина, А.Н. Саватеев, С.К. Горелышев, С.А. Маряшев, С.А. Береговская, А.Н. Коновалов ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ — РЕДКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С ДИЭНЦЕФАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ	58	Mazerkina N.A., Savateev A.N., Gorelyshev S.K., Mariashev S.A., Beregovskaya S.A., Konovalov A.N. HEPATOPULMONARY SYNDROME: A RARE MANIFESTATION OF CIRRHOSIS IN PATIENT WITH DIENCEPHALIC OBESITY AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AFTER SURGERY FOR CRANIOPHARYNGIOMA	
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова, Е.А. Богова, О.В. Васюкова, Я.В. Гирш, А.В. Кияев, И.Б. Кострова, О.А. Малиевский, Е.Г. Михайлова, П.Л. Окорочков, Е.Е. Петрайкина, Т.Е. Таранушенко, Е.Б. Храмова КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ»	67	Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasyukova O.V., Girsh Y.V., Kiyaev A.V., Kostrova I.B., Malievskiy O.A., Mikhailova E.G., Okorokov P.L., Petraykina E.E., Taranushenko T.E., Khranova E.B. CLINICAL GUIDELINES «OBESITY IN CHILDREN»	
В.А. Петеркова, И.Л. Алимова, Е.Б. Башнина, О.Б. Безлепкина, Н.В. Болотова, Н.А. Зубкова, Н.Ю. Калинин, М.А. Карева, А.В. Кияев, А.А. Колодкина, И.Б. Кострова, Н.В. Макажан, О.А. Малиевский, Е.М. Орлова, Е.Е. Петрайкина, Л.Н. Самсонова, Т.Е. Таранушенко КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ»	84	Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Zubkova N.A., Kalinchenko N.U., Kareva M.A., Kiyaev A.V., Kolodkina A.A., Kostrova I.B., Makazan N.V., Malievskiy O.A., Orlova E.M., Petraykina E.E., Samsonova L.N., Taranushenko T.E. CLINICAL GUIDELINES «PRECOCIOUS PUBERTY»	
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ		LETTER TO THE EDITOR	
Г.А. Герасимов КОММЕНТАРИИ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ «ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА»	104	Gerasimov G.A. COMMENTS TO CLINICAL GUIDELINES «IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND DISEASES»	
НЕКРОЛОГ		OBITUARY	
ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ВАСИЛЬЕВИЧА ПОТЕМКИНА	110	IN MEMORY OF VLADIMIR V. POTEKIN	

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ЧЕЛОВЕКА: КАК МЫ МОЖЕМ ПЕРСОНИФИЦИРОВАТЬ ТЕРАПИЮ ОЖИРЕНИЯ



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

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ожирение является следствием хронического энергетического дисбаланса, при котором потребление энергии постоянно превышает расходы, что приводит к накоплению избыточной энергии в виде белой жировой ткани. Для эффективного лечения ожирения нужны точные измерения потребления и расхода энергии, а также изучение связанного с этим поведения, чтобы понять, как регулируется энергетический гомеостаз и оценить эффективность проводимых мероприятий. Наибольший интерес вызывает изучение особенностей энергетического обмена при различных формах ожирения, что необходимо для создания доказательного, персонализированного подхода к диетотерапии и повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение веса. Современные исследования показали, что использование непрямой калориметрии в программах лечения ожирения приводит к большему снижению веса по сравнению с традиционным планированием диетотерапии на основе расчетных формул.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энергетический обмен; основной обмен; непрямая калориметрия; метод двойной меченой воды; ожирение.

ENERGY EXCHANGE: HOW WE CAN PERSONALIZE OBESITY THERAPY

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

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Obesity is a consequence of chronic energy imbalance when energy intake constantly exceeds expenditure, which leads to excess white adipose tissue accumulation. Effective treatment of obesity requires accurate measure of calories intake and expenditure, as well as related behavior to understand how energy homeostasis is regulated and evaluate the effectiveness of the measures taken. The greatest interest is to study features of energy metabolism in various forms of obesity. It is necessary to create an evidence-based, personalized approach to diet therapy and to increase the effectiveness of weight loss measures. Modern studies have shown that the use of indirect calorimetry in obesity treatment programs leads to greater weight loss compared to traditional diet therapy planning based on calculated formulas.

KEYWORDS: energy metabolism; basal metabolic rate; indirect calorimetry; double labeled water; obesity.

Между человеком и окружающей средой постоянно происходит обмен веществами и энергией. В организм регулярно поступают микро- и макронутриенты, вода, кислород, элиминируются конечные продукты метаболизма во внешнюю среду. В клетках непрерывно протекают процессы расщепления органических веществ и синтеза необходимых нутриентов для построения и обновления структурных элементов клеток, тканей и органов, которые сопровождаются процессами высвобождения, поглощения и запасания энергии в виде макроэргических соединений. Взаимосвязь двух разнонаправленных процессов: анаболических (пластический обмен) и катаболических является основой динамического равновесия метаболизма, что обеспечивается сложной регуляцией на разных уровнях. Возраст, пол, расовая принадлежность, состояние здоровья, нутритивный статус, повседневная физическая активность, воздействие окружающей среды оказывают существенное влияние на состояние обмена веществ.

История изучения энергетического обмена человека началась в 1780-е гг., когда Антуан Лавуазье и Симон Пьер де Лаплас измерили потребление кислорода и выделение углекислого газа у людей и обнаружили, что оба

показателя увеличиваются после еды и во время упражнений, хотя температура тела при этом не меняется [1]. Они сконструировали небольшой калориметр для морских свинок и показали прямую взаимосвязь между теплом, выделяемым животным, и дыхательной системой. Эти первые эксперименты были усовершенствованы Уилбуром Этюотером и его коллегами, которые создали калориметр, позволяющий обследовать людей, и показали, что организм человека соблюдает величайший закон термодинамики — закон сохранения энергии: количество тепла, продуцируемого индивидуумом, равно количеству тепла, выделяемому при окислении принятой им пищи [2].

Таким образом, энергетическое равновесие (так называемый нулевой энергетический баланс) достигается, когда потребление энергии, пригодной для метаболизма, соответствует количеству потраченной энергии. Соответственно, «ненулевой» энергетический баланс предполагает равнонаправленное изменение метаболизма и веса, что впоследствии меняет расход энергии. Так, в случае положительного энергетического баланса базальный уровень метаболизма повышается соответственно увеличению веса вследствие роста мышечной

массы для поддержания израсходованных жировых депо, и наоборот, отрицательный энергетический баланс вызывает снижение массы тела, при этом базовая скорость метаболизма также снижается. Предполагая, что потребление энергии останется неизменным после первоначального вмешательства, можно ожидать, что затраты энергии будут соответствовать потреблению энергии, а масса тела стабилизируется на новом заданном уровне [3].

Вместе с тем последние десятилетия новейшей истории пошатнули ранее известные аксиомы. Ожирение, захватившее всю планету, является следствием хронического энергетического дисбаланса, при котором потребление энергии постоянно превышает расходы, что приводит к накоплению избыточной энергии в виде белой жировой ткани. И несмотря на, казалось бы, простое решение — уменьшить потребление калорий (избегая определенной пищи) и увеличить затраты энергии (повышая физическую активность), результаты современных исследований демонстрируют крайне низкую эффективность данных мероприятий, свидетельствуя о том, что ожирение является проблемой гораздо более сложной, чем кажется на первый взгляд.

Кроме этого, следует признать, что современные фундаментальные научные исследования с использованием животных моделей и клеточных культур, позволившие понять молекулярные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития метаболических нарушений и хронизации заболевания, не приблизили нас к пониманию практических стратегий управления избыточным набором массы тела и не дали эффективных клинических мер борьбы с эпидемией ожирения.

Нам еще предстоит изучить сложные взаимодействия между генетикой, физиологией и когнитивным поведением, которые регулируют энергетический гомеостаз.

В сложившейся ситуации, когда генетика, биохимия не являются надежными предикторами траектории изменения массы тела, а также для оценки эффективности проводимых вмешательств, одним из быстроразвивающихся направлений персонализации терапии ожирения стало изучение энергетического обмена как некоего суммарного показателя взаимодействия различных факторов в организме отдельного человека.

Суточный энергетический обмен человека (СЭО) состоит из трех основных компонентов: основной обмен, пищевой термогенез и затраты энергии на физическую активность.

Основной обмен (ОО, скорость метаболизма в состоянии покоя, «resting metabolic rate», RMR) составляет 55–70% суточных энергозатрат и характеризует расход энергии, необходимый для поддержания функционирования жизненно важных функций организма: дыхания, выделения, кровообращения и др. [4]. ОО включает затраты энергии во время сна и на поддержание бодрствования без физической активности (на долю последней приходится около 5% ОО с небольшими различиями в зависимости от расы, пола и веса). Наибольший вклад в формирование ОО (до 70%) вносит тощая масса.

Пищевой термогенез (диетиндуцированный термогенез) составляет не более 5–7% суточных энергозатрат и характеризует дополнительные затраты энер-

гии организма на всасывание и утилизацию потребляемой пищи. Величина пищевого термогенеза зависит от качественного состава пищи: она максимальна при потреблении продуктов, богатых белком, и минимальна при приеме жирной пищи.

Энергозатраты, связанные с физической активностью, составляют 25–30% суточного энергетического обмена и характеризуют затраты энергии, необходимые для обеспечения структурированной (занятия спортом/физкультурой) и повседневной двигательной активности.

В течение последних 20 лет активно расширяются возможности объективной оценки энергетических затрат человека, появляются новые методы и аппараты. Наиболее изученными являются методы прямой калориметрии (оценка теплопродукции) и непрямой, основанной на определении объема потребляемого кислорода и выделяемого углекислого газа, что, в свою очередь, также позволяет оценить пропорциональное соотношение участия углеводов и липидов в окислении.

Золотым стандартом измерения общих энергозатрат является метод двойной меченой воды (англ. «double labeled water», DLW), применение которого у людей берет начало с 1980-х гг. [5–8]. В ходе его проведения человек выпивает воду, содержащую тяжелые, меченые, нерадиоактивные формы водорода (дейтерий) и кислорода, которые постепенно выводятся из организма в течение дня (почками, с потом, выдыхаемым воздухом). Метод считается безопасным и используется во всех возрастных категориях, включая новорожденных. Забор биологических жидкостей (кровь, слюна или моча) проводят перед и после введения изотопа, затем в конце исследования через 1–3 нед. Вода, полученная из образцов, обогащенная этими двумя газами, измеряется спектрометрией изотопного соотношения. Поскольку дейтерий выводится из организма только с водой, а изотоп кислорода — с водой и выдыхаемым углекислым газом, скорость элиминации изотопа водорода является мерой потери жидкости организмом. Разница между кинетикой выведения двух изотопов позволяет оценить расход энергии. Метод, безусловно, трудоемкий и сложен для применения в рутинной клинической практике.

Результаты самого большого на сегодняшний день популяционного исследования с применением метода двойной меченой воды опубликованы в августе 2021 г. в журнале *Science* [9]. Эти уникальные данные, полученные Г. Понцером и соавт. при анализе энергетических затрат более чем у 6400 здоровых мужчин и женщин из 29 стран мира в возрасте от 8 дней до 95 лет, продемонстрировали изменения уровня метаболизма во время роста, развития и старения. Уровень основного обмена был скорректирован на безжировую («fat-free mass») массу тела, чтобы учесть различия композиционного состава тела, гендерные особенности, изменения в метаболическом статусе на протяжении жизни. Ожидаемо, общие энергозатраты увеличивались параллельно росту безжировой массы тела. Авторы выделили 4 основных периода значимых изменений энергетического обмена человека. Первый период — младенческий — от рождения до 1 года. Скорость обмена веществ (СЭО и ОО) у новорожденных соответствует уровню взрослого человека, к 1 году жизни быстро увеличивается и становится практически в два раза выше, чем у взрослых, достигая

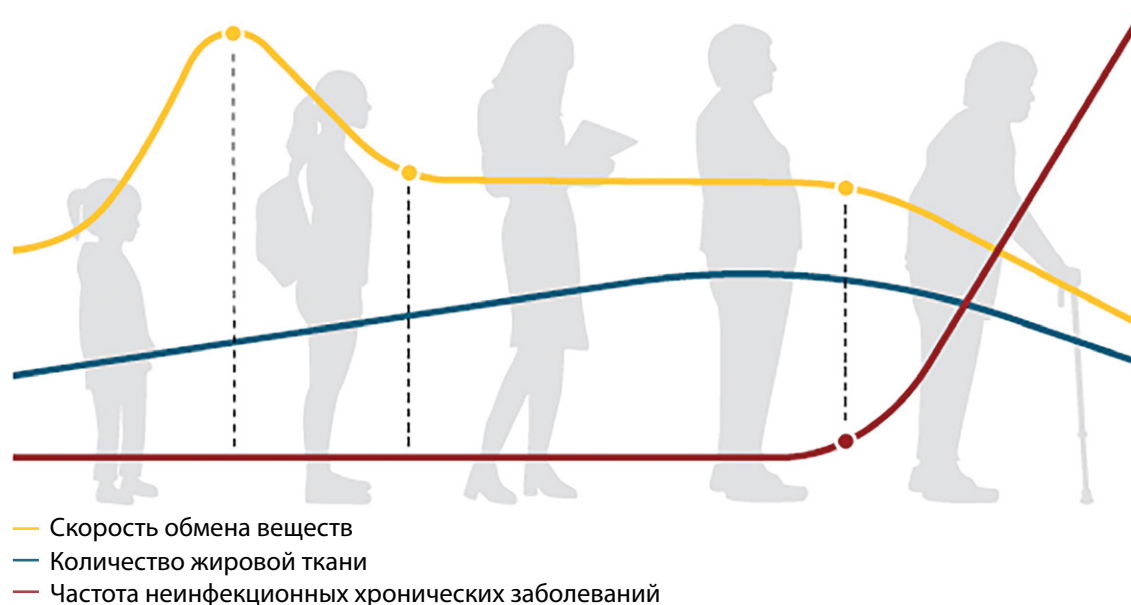


Рисунок 1. Динамика уровня метаболизма на протяжении жизни [9].

пика к 7 мес. Далее к 20 годам отмечается медленное снижение уровня метаболизма (причем у детей в возрасте от 10 до 15 лет не наблюдалось пубертатного увеличения уровня обмена), а в возрасте от 20 до 60 лет выходит на уровень плато и остается стабильным даже во время беременности и после родов. При многомерной регрессии в возрасте от 1 года до 20 лет у лиц мужского пола показатели обмена были более высокими, тогда как в старших группах пол не оказал заметного влияния на скорость снижения СЭО с возрастом. И наконец, у пожилых людей отмечается постепенное снижение уровня энергетического обмена, несмотря на отсутствие изменений в процентном содержании жировой ткани. Кроме того, данный период сопряжен с увеличением частоты хронических заболеваний (рис. 1).

В последние годы появляются доказательства связи между изменениями митохондрий, доступностью питательных веществ и затратами энергии, что предполагает некоторую форму клеточной биоэнергетической адаптации. Если клетка испытывает состояние энергетического голода, ее митохондрии увеличивают соотношение аденозинтрифосфата (АТФ), вырабатываемого на единицу потребления питательных веществ, в то время как клетки с избытком питательных веществ увеличивают энергетические отходы в виде тепла за счет диссимиляции протонов из митохондрий [10]. Другими словами, мы адаптируемся к изменениям в энергетическом балансе, изменяя эффективность синтеза АТФ. Однако длительные нарушения (например, хронический положительный энергетический баланс при ожирении) могут привести к дисфункции митохондрий, характерной для метаболических заболеваний [11].

Изучая молекулярные аспекты процесса старения, П. Баласубрамания и соавт. в исследовании на животных отметили положительное влияние ограничения калорийности питания на состояния, связанные со старением человека, в первую очередь снижение риска ряда неинфекционных заболеваний — сердечно-сосудистых, опухолевых заболеваний, сахарного диабета, деменции, остеопороза, саркопении [12].

Анализ особенностей метаболического статуса в определенном возрастном промежутке имеет важное значение для персонификации рекомендаций по питанию и физической активности, фармакологической коррекции, а в перспективе, с учетом данных исследования Германа Понцера о том, что метаболическое старение, возможно, наступает не ранее 60 лет, — поиска предикторов для увеличения периода «метаболической молодости».

В настоящее время также остается неясным, каким образом распределяются энерготраты у человека, как на них влияют возраст, окружающая среда, наследственность, образ жизни. Существуют две гипотезы. «Накопительная» модель предполагает, что человек имеет некоторый базовый уровень основного обмена, а физическая активность его увеличивает. «Ограничительная» модель, напротив, утверждает, что общий уровень затрат фиксирован, а в условиях физической активности изменяется только соотношение расхода энергии, которую организм тратит на те или иные виды своей жизнедеятельности.

Влияние физической активности и инфекционных заболеваний на метаболизм ребенка было исследовано группой ученых под руководством Германа Понцера в 2019 г. [13]. Авторы предположили, что именно во время активного роста закладываются основные характеристики обмена веществ. Они обследовали 44 ребенка (5–12 лет) из коренного индейского народа хиваро, насчитывающего не более 300 человек, образ жизни которых связан с ежедневными занятиями охотой, рыболовством, садоводством, практически отсутствием доступа к электроэнергии, водопроводу и медицине. Группу сравнения составили городские дети США и Великобритании. В результате дети хиваро почти в два раза больше проводили времени в активном состоянии, чем городские дети. Несмотря на это, у первых затраты на ежедневную физическую активность оказались почти в два раза меньше. Однако уровень ОО, измеренный методом непрямой респираторной калориметрии, оказался почти на 20% больше,

что авторы связали с более высокой концентрацией иммуноглобулина G и более стойкой иммунной защитой в условиях высокого инфекционного риска. При этом значимых различий в количестве тощей массы между детьми не отмечалось. Суммарные ежедневные затраты, измеренные методом двойной меченой воды, различались несущественно ($p=0,258$). Таким образом, ученые подтвердили вторую, «ограничительную» модель энергозатрат. Эти данные подтверждают, что изменение рациона питания (количество получаемой энергии), а не физическая активность (расход энергии) является основным фактором, определяющим энергетический дисбаланс, лежащий в основе роста численности пациентов с ожирением. С другой стороны, в развивающихся странах повышенная физическая и иммунная активность может привести к снижению энергии, необходимой для роста, даже в условиях положительного энергетического баланса.

Наибольший интерес вызывает изучение особенностей энергетического обмена при различных формах ожирения, что необходимо для создания доказательно-персонализированного подхода к диетотерапии и повышения эффективности мероприятий, направленных на снижение веса.

Непрямая респираторная калориметрия рекомендована Американской академией нутрициологии и диетологии и Американской академией педиатрии в качестве предпочтительного метода для оценки основного обмена при планировании диетотерапии у детей и подростков с ожирением [14, 15]. В работе С. Массарини и соавт. показано, что использование непрямой калориметрии в программах лечения ожирения приводит к большему снижению веса по сравнению традиционным планированием диетотерапии с использованием расчетных формул для оценки ОО [16].

Существуют особенности энергетического обмена при различных формах ожирения. Говоря о наиболее распространенной, конституционально-экзогенной форме детского ожирения следует отметить, что нормальные показатели интенсивности ОО определяются у 63,4% детей, снижение — у 25,8%, а повышение — у 10,8% [17]. Снижение скорости ОО рассматривается некоторыми авторами в качестве неблагоприятного фактора, способствующего прогрессированию ожирения [18, 19]. Согласно наиболее распространенной теории, недостаточное увеличение интенсивности энергетического обмена в покое и при физических нагрузках на фоне прибавки веса приводит к формированию положительного энергетического баланса даже в отсутствие нарушений в диете, что и способствует прогрессированию ожирения. Подобные нарушения могут быть обусловлены гипоталамической и гормональной дисрегуляцией, а также врожденными или приобретенными нарушениями митохондриального окисления [20].

Анализ литературы, посвященной изучению роли изменений энергетического обмена в прогрессировании ожирения у детей, показывает противоречивые результаты. В работе Дж. Родригеса и соавт. продемонстрировано снижение ОО с коррекцией на тощую массу у детей с ожирением по сравнению со сверстниками без избыточного веса [21]. По данным М. Гохе-

наделя и соавт., снижение основного обмена у детей в возрасте 10 лет ассоциировано с прогрессированием ожирения в дальнейшем [22]. Однако в проспективных исследованиях с длительностью наблюдения от 2 до 7 лет не доказано влияние скорости ОО на хронизацию ожирения у детей [23, 24]. Другие исследователи не находят взаимосвязи между интенсивностью ОО и последующим набором веса у взрослых и детей как с ожирением, так и без него [25–27], что указывает на необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с целью уточнения влияния интенсивности ОО на развитие и течение ожирения в будущем.

Предполагалось, что повышение интенсивности ОО должно быть благоприятным фактором течения ожирения за счет формирования отрицательного энергетического баланса. Однако Д.Д. Кэмерон и соавт. продемонстрировали, что повышение ОО у подростков с ожирением ассоциировано с повышением потребления калорий и набором веса [28]. Таким образом, увеличение интенсивности ОО не следует рассматривать в качестве благоприятного прогностического фактора течения ожирения у детей и подростков.

Особой формой является морбидное тяжелое ожирение, характеризующееся крайне низкой эффективностью мероприятий по модификации образа жизни и диетотерапии. Изучение особенностей энергетического обмена у детей показало, что при морбидном ожирении отмечается более высокая интенсивность ОО по сравнению с группой «неморбидного» ожирения независимо от пола и количества тощей массы в организме [29]. Следует отметить, что при выраженном ожирении расчетные формулы значительно переоценивают уровень ОО, что может приводить к избыточному потреблению пищи и снижению эффективности похудения, поэтому использование непрямой калориметрии в данном случае является более предпочтительным [17].

Более редкой формой является гипоталамическое ожирение (ГО), связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом. Основной причиной развития ГО является повреждение структур гипоталамуса, участвующих в регуляции пищевого поведения. Важную роль в развитии ГО отводят дисфункции вегетативной нервной системы, выражающейся в снижении тонуса симпатической нервной системы, принимающей непосредственное участие в регуляции энергетического обмена в организме [30]. Многочисленные исследования демонстрируют, что одним из механизмов, объясняющих избыточную прибавку веса у детей с ГО, является снижение ОО [31–35]. По данным И. Бомера, и соавт. в группе детей после оперативного лечения краниофарингиомы выявлено значимое снижение ОО (1297 vs 1721 ккал; $p<0,01$) по сравнению с контрольной группой (43 ребенка с конституционально-экзогенным ожирением), сопоставимой с исследуемой группой по полу, возрасту и степени ожирения [31]. В работе М. Гуфтар Шейха и соавт. также определяется снижение основного обмена в группе из 18 детей с ГО [32]. Авторы отметили уменьшение двигательной

активности в группе ГО при отсутствии полифагии и предположили, что снижение ОО и двигательной активности являются более значимыми факторами прибавки веса при ГО, чем количество потребляемой пищи. Среднее снижение ОО при ГО составляет 13–17%, однако у отдельных пациентов может достигать 33,4% [32, 33].

Синдромальные формы ожирения у детей встречаются при хромосомных нарушениях, болезнях геномного импринтинга, других генетических синдромах. Наиболее распространенной хромосомной патологией, ассоциированной с ожирением, является синдром Прадера–Вилли. В литературе активно обсуждается роль нарушений энергетического обмена в патогенезе ожирения при синдроме Прадера–Вилли [36]. Большинство исследований выявляют значимое снижение ОО — до 37% у пациентов с синдромом Прадера–Вилли по сравнению с группой простого (конституционально-экзогенного) ожирения, что в настоящее время связывают с меньшим количеством тощей массы у данных больных [36–39]. Имеющиеся также соматотропная недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм, характерные для данного синдрома, также вносят свой вклад в снижение количества тощей массы и могут потенцировать имеющиеся нарушения энергетического обмена.

Таким образом, для различных форм ожирения характерны особенности энергетического обмена, что является важной составляющей персонализации терапии ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энергетический обмен человека имеет ключевое значение для понимания как суточных потребностей в питании, так и расхода энергии при различных видах деятельности. Композиционный состав тела, вес, рост и физическая активность меняются на протяжении жизни, что затрудняет анализ факторов, определяющих расход энергии.

Ожирение — заболевание, являющееся следствием хронического энергетического дисбаланса, гетерогенно по своей структуре. Разные формы ожирения отличаются определенным вкладом генетических, гормональных, метаболических, внешне средовых факторов. И наряду с этим разные формы ожирения характеризуются особенностями энергетического обмена.

Для эффективного лечения ожирения нужны точные измерения потребления и расхода энергии, а также изучение связанного с этим поведения, чтобы понять, как регулируется энергетический гомеостаз, а также для оценки проводимых мероприятий.

В настоящее время существует несколько методов, разработанных для измерения различных аспектов энергетического метаболизма, каждый из которых имеет свои плюсы и минусы. Современные исследования показали, что использование непрямой калориметрии в программах лечения ожирения приводит к большему снижению веса по сравнению с традиционным планированием диетотерапии с использованием расчетных формул для оценки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках выполнения государственного задания «Новые подходы к персонализированному 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. Дорфман Я.Г. Лавуазье. М.: Изд-во АН СССР; 1962. 325 с. [Dorfman Ja.G. Lavuaz'e. M.: Izd-vo AN SSSR; 1962. 325 s. (in Russ.).]
2. Atwater WO, Rosa EB. *Description of a new respiration calorimeter and experiments on the conservation of energy in the human body.* Experiment station bulletin United States. Washington: Govt. Print; 1899. Off. № 63.
3. Hervey GR, Tobin G. The part played by variation of energy expenditure in the regulation of energy balance. *Proceedings of the Nutrition Society.* 1982;41(2):137-153. doi: <https://doi.org/10.1079/pns19820024>
4. Gallagher D, Allen A, Wang Z, et al. Smaller organ tissue mass in the elderly fails to explain lower resting metabolic rate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000;904:449–455. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06499.x>.
5. Schoeller DA. Measurement of energy expenditure in free-living humans by using doubly labeled water. *J Nutr.* 1988;118(11):1278-89. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/118.11.1278>. PMID: 3142975.
6. Speakman JR. The history and theory of the doubly labeled water technique. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(4):932S-938S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.4.932S>. PMID: 9771875.
7. Westerterp KR. Doubly labelled water assessment of energy expenditure: principle, practice, and promise. *Eur J Appl Physiol.* 2017 Jul;117(7):1277-1285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3641-x>.
8. Lam YY, Ravussin E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Mol Metab.* 2016;5 (11):1057-1071. doi: [10.1016/j.molmet.2016.09.005](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.09.005)
9. Pontzer H, Yamada Y, Sagayama H, et al; IAEA DLW Database Consortium. Daily energy expenditure through the human life course. *Science.* 2021;373(6556):808-812. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abe5017>.
10. Liesa M, Shirihai OS. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab.* 2013;17(4):491-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.002>
11. Jheng HF, Huang SH, Kuo HM, et al. Molecular insight and pharmacological approaches targeting mitochondrial dynamics in skeletal muscle during obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1350:82-94. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12863>.
12. Balasubramanian P, Howell PR, Anderson RM. Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective With Translational Potential. *EBioMedicine.* 2017;21:37-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.015>.
13. Urlacher SS, Snodgrass JJ, Dugas LR, et al. Constraint and trade-offs regulate energy expenditure during childhood. *Sci Adv.* 2019;5(12):eaax1065. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1065>.

14. Boschmann M, Steiniger J, Hille U, et al. Water-induced thermogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:6015-6019.
15. Dubnov-Raz G, Constantini NW, Yariv H, et al. Influence of water drinking on resting energy expenditure in overweight children. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(10):1295-300. doi: 10.1038/ijo.2011.130.
16. Massarini S, Ferrulli A, Ambrogio F, et al. Routine resting energy expenditure measurement increases effectiveness of dietary intervention in obesity. *Acta Diabetol*. 2018;55(1):75-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1064-0>.
17. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(3):5-9. [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TYu. Resting metabolic rate and factors of its variability in adolescents with obesity. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019;17(3):5-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>
18. Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130:1615-28. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160006>
19. Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, Ames GE, et al. Hypometabolizers: characteristics of obese patients with abnormally low resting energy expenditure. *Am Surg*. 2014;80:290-4. doi: <https://doi.org/10.1177/000313481408000325>
20. Müller MJ, Enderle J, Bosty-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep*. 2016;5:413-423. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0237-4>
21. Rodríguez G, Moreno LA, Sarria A, et al. Determinants of resting energy expenditure in obese and non-obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2002;58:9-16.
22. Hohenadel MG, Hollstein T, Thearle M, et al. A low resting metabolic rate in late childhood is associated with weight gain in adolescence. *Metabolism*. 2019;93:68-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.008>
23. Figueroa-Colon R, Arani RB, Goran MI, Weinsier RL. Paternal body fat is a longitudinal predictor of changes in body fat in premenarcheal girls. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:829-834. doi: <https://doi.org/doi.org/10.1093/ajcn/71.3.829>
24. Bandini KG, Must A, Phillips SM, et al. Relation of body mass index and body fatness to energy expenditure: longitudinal changes from pre-adolescence through adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1262-1269. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1262>
25. Anthanont P, Jensen MD. Does basal metabolic rate predict weight gain? *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):959-963. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.134965>. Epub 2016 Aug 31.
26. Luke A, Durazo-Arvizu R, Cao G, et al. Positive association between resting energy expenditure and weight gain in a lean adult population. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1076-81. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1076>
27. Goran MI, Shewchuk R, Gower BA, et al. Longitudinal changes in fatness in white children: no effect of childhood energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(2):309-316. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.2.309>
28. Cameron JD, Sigal RJ, Kenny GP, et al. Body composition and energy intake — skeletal muscle mass is the strongest predictor of food intake in obese adolescents: The HEARTY trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(6):611-7. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0479>. Epub 2016 Feb 8.
29. Окорочков П.Л., Васюкова О.В. Особенности композиционного состава тела и основного обмена у подростков с морбидным ожирением. *Педиатрия*. 2021;100(4):216-221. [Okorokov PL, Vasyukova OV. Osobennosti kompozitsionnogo sostava tela i osnovnogo obmena u podrostkov s morbidnym ozhireniem. *Pediatrija*. 2021;100(4):216-221. (In Russ.)].
30. Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, et al. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):364-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03639.x>. Epub 2009 May 26
31. Bomer I, Saure C, Caminiti C, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11-12):1305-12. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0167>
32. Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2588-93. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2672>
33. Окорочков П.Л., Калинин А.Л., Стребкова Н.А., и др. Сравнительная оценка энергетического обмена, особенностей композиционного состава тела и метаболических нарушений у детей с гипоталамическим и конституционально-экзогенным ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №3. — С. 249-256. [Okorokov PL, Kalinin AL, Strebkova NA, et al. Comparative assessment of energy metabolism, body composition and metabolic features in children with hypothalamic and simple obesity. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):249-256. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12552>
34. Kim R, Shah R, Tershakovec A, et al. Energy expenditure in obesity associated with craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2010;26:913-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-009-1078-1>
35. Alsaif M, Elliot SA, MacKenzie ML, et al. Energy metabolism profile in individuals with Prader-Willi syndrome and implications for clinical management: A systematic review. *Adv Nutr*. 2017;8(6):905-915. doi: <https://doi.org/10.3945/an.117.016253>
36. Lloret-Linares C, Faucher P, Coupaye M, et al. Comparison of body composition, basal metabolic rate and metabolic outcomes of adults with Prader Willi syndrome or lesional hypothalamic disease, with primary obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:1198-203. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.228>
37. Hill JO, Kaler M, Spetalnick B, et al. Resting metabolic rate in Prader-Willi Syndrome. *Dysmorphol Clin Genet*. 1990;4:27-32.
38. Goldstone AP, Brynes AE, Thomas EL, et al. Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:468-75. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.3.468>
39. Butler MG, Theodoro MF, Bittel DC, Donnelly JE. Energy expenditure and physical activity in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Am J Med Genet*. 2007;143A:449-59. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31507>

Рукопись получена: 11.10.2021. Одобрена к публикации: 14.10.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Васюкова Ольга Владимировна**, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; eLibrary SPIN: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Окорочков 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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Огороков П.Л., Касьянова Ю.В., Безлепкина О.Б. Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12830>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Okorokov PL, Kasyanova YV, Bezlepkin OB. Energy exchange: how we can personalize obesity therapy. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12830>

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© А.П. Милютин^{1,2}, А.М. Горбачева^{1*}, А.Р. Айнетдинова¹, А.К. Еремкина¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сочетание первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) с анемией впервые было описано еще в 1931 г. Остается неясным, является ли ПГПТ непосредственной причиной возникновения анемии, или же она развивается вторично вследствие поражения других органов и систем. Частота анемий при ПГПТ в российской популяции неизвестна.

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность анемий у пациентов с ПГПТ, поступивших в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 по август 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование вошли пациенты с ПГПТ старше 18 лет. Проведено одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование. Анализировались лабораторно-инструментальные данные, полученные в ходе стационарного обследования пациентов с ПГПТ согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с ПГПТ. Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 327 пациентов с ПГПТ, из них 28 (9%) мужчин и 299 (91%) женщин. Медиана возраста составила 59 лет [51; 66]. Среди всех обследованных пациентов по данным общеклинического анализа крови было выявлено 26 пациентов (8%) с анемией. В результате сравнения групп с анемией и без по различным параметрам биохимического анализа крови статистически значимые различия были обнаружены только по уровню скорости клубочковой фильтрации. В результате сравнения пациентов с анемией и без статистически значимых различий по частоте осложнений ПГПТ выявлено не было.

Выявлены статистически значимые различия между пациентами с компрессионными переломами тел позвонков и без них по сывороточной концентрации гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. В группе пациентов без компрессионных переломов данные показатели были выше.

В подгруппе пациентов с концентрацией общего кальция выше 3 ммоль/л и ПТГ выше 3 норм частота анемий достигала 21% (95% ДИ 10–35%). В данной подгруппе у пациентов с анемией выявлены тенденции к более высоким уровням ПТГ, ионизированного кальция и остеокальцина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В целом взаимосвязи между гиперкальциемией, степенью повышения ПТГ и наличием анемии у пациентов с ПГПТ выявлено не было. Однако в подгруппе пациентов с выраженной гиперкальциемией (Са скорр. более 3,0 ммоль/л) отмечалась взаимосвязь между концентрациями паратиреоидного гормона, ионизированного кальция и наличием анемии. У пациентов с ПГПТ и компрессионными переломами тел позвонков наблюдались значимо более низкие концентрации гемоглобина крови и гемоглобина в эритроцитах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия; первичный гиперпаратиреоз.

ASSESSMENT OF THE PREVALENCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A SINGLE-CENTER OBSERVATIONAL STUDY

© Anastasiia P. Miliutina^{1,2}, Anna M. Gorbacheva^{1*}, Alina R. Ajnetdinova¹, Anna K. Eremkina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: The combination of primary hyperparathyroidism (PHPT) with anemia was first described in 1931. It remains unclear whether PHPT is the direct cause of anemia, or it develops due to PHPT's complications. The frequency of PHPT-associated anemia in the Russian population is unknown.

AIM: To assess the prevalence of anemia in patients with PHPT admitted to the Department of Parathyroid Glands Pathology in the Endocrinology Research Centre from January 2017 to August 2020.

MATERIALS AND METHODS: The study included patients with PHPT over 18 years old. A single-center observational one-stage one-sample uncontrolled study was carried out. We analyzed laboratory and instrumental data obtained during in-patient examination in accordance with the standards of medical care. Statistical analysis was performed using Statistica 13 (StatSoft, USA) and SPSS (IBM, USA) software packages.



RESULTS: The study included 327 patients with PHPT, 28 (9%) men and 299 (91%) women. The median age was 59 years [51; 66]. 26 patients (8%) with anemia were identified. Statistically significant differences between patients with and without anemia were found only in the GFR. Comparison of patients with and without anemia didn't reveal any significant differences in the incidence of PHPT's complications.

Significant differences in serum hemoglobin concentration and average hemoglobin concentration in erythrocytes were revealed between patients with and without vertebrae fractures. In the group of patients without compression fractures these parameters were higher.

In the subgroup of patients with total calcium concentration above 3 mmol/L and PTH above 3 normal values, the incidence of anemia reached 21% (95% CI: 10%; 35%). Within this group we revealed tendencies to higher levels of PTH, ionized calcium and osteocalcin in patients with anemia.

CONCLUSION: In general, there was no correlation between hypercalcemia, the degree of PTH elevation and the presence of anemia in patients with PHPT. However, in the subgroup of patients with severe hypercalcemia, there was a relationship between the concentration of PTH, ionized calcium and the presence of anemia. In patients with PHPT and vertebral fractures, significantly lower concentrations of blood hemoglobin and hemoglobin in erythrocytes were observed.

KEYWORDS: anemia; primary hyperparathyroidism.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — третья по распространенности эндокринопатия с заболеваемостью от 0,4 до 18,8 случаев на 10 000 населения в год. Для ПГПТ характерна избыточная секреция паратгормона (ПТГ) вследствие поражения околощитовидных желез (ОЩЖ), которая приводит к полиорганному поражению: остеопорозу, нефролитиазу, эрозиям, язвам желудочно-кишечного тракта и др. [1–5].

Сочетание ПГПТ с анемией впервые было описано D. Hunter [6] и J.C. Aub и соавт. [7]. Согласно этим и более поздним публикациям, частота анемий при ПГПТ колеблется в диапазоне 5–38%, при этом они чаще носят нормоцитарный и нормохромный характер [8–11]. Изменений в параметрах лейкопоза и тромбоцитопоза, как правило, не определяется [9, 12].

Дискутабельным остается вопрос о том, является ли ПГПТ непосредственной причиной возникновения анемии, или же она развивается вторично вследствие поражения костной ткани, почек, эрозий или язв слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Частота анемий при ПГПТ в российской популяции неизвестна. Получение максимально полной информации о влиянии ПГПТ на развитие анемий позволило бы внести коррективы в тактику обследования и лечения этой когорты больных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлась оценка распространенности анемий у пациентов с ПГПТ, поступивших в отделение патологии ОЩЖ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 по август 2020 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование было проведено на базе отделения патологии ОЩЖ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. С января 2017 по август 2020 гг.

Исследуемые популяции

В исследование вошли пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделении патологии ОЩЖ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Критериями включения было наличие у пациента подтвержденного диагноза ПГПТ, возраст старше 18 лет.

Критериями исключения являлись: гиперпаратиреоз любой другой этиологии, возраст младше 18 лет, отказ пациента от проведения стандартных клинико-лабораторных исследований по поводу ПГПТ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данной работе применялся сплошной метод формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное неконтролируемое исследование. Анализировались лабораторно-инструментальные данные, полученные в ходе стационарного обследования пациентов с ПГПТ.

Методы

Анализировались параметры, включенные в стандарты оказания медицинской помощи больным с ПГПТ [13]:

- общеклинический анализ крови (оценивались концентрации гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов (RDW), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоциты, тромбоциты, 10^9 кл/л), исследования выполнены на анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Япония);
- биохимический анализ крови (кальций общий, ионизированный, альбумин-скорректированный, щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа (СТХ), креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)); исследования на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Расчет альбумин-скорректированного кальция проводился по формуле:

общий кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина (г/л)})$.

СКФ определялась по формуле CKD-EPI 2009;

- паратгормон сыворотки крови (определение проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия));
- значения суточной кальциурии (автоматический биохимический анализатор ARCHITECT c8000 (Abbott, США)).

Диагноз ПГПТ устанавливался или подтверждался согласно действующим клиническим рекомендациям [14]. Также согласно этому документу устанавливалось наличие костных и висцеральных осложнений основного заболевания.

Проводился скрининг костных и висцеральных осложнений ПГПТ [14]: рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника, бедренной и лучевой кости (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США); рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония), ультразвуковое исследование (УЗИ) почек (аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония) / мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек (компьютерный томограф GE Optima CT660, США); эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (видеоудоденоскоп Olympus GIF-XP 150N, Olympus Corporation, Япония).

Анемией считалось снижение концентрации гемоглобина ниже 120 г/л и/или числа эритроцитов менее $3,8 \times 10^{12}/л$ у женщин; ниже 130 г/л и/или числа эритроцитов менее $4 \times 10^{12}/л$ — у мужчин [15].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программных пакетах Statistica 13 (StatSoft, США) и SPSS (IBM, США).

Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]. Описательная статистика качественных показателей представлена в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). При необходимости применялась поправка Йейтса.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

ДИ для частот рассчитывались методом Клоппера–Пирсона.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Было постановлено одобрить возможность проведения одноцентрового обсервационного одномоментного одновыборочного неконтролируемого

исследования, посвященного оценке распространенности анемий у пациентов с ПГПТ, поступивших в отделение патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с января 2017 по август 2020 г. Научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики (протокол № 16 от 11.08.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

В исследование включены 327 пациентов с ПГПТ, из них 28 (9%) мужчин и 299 (91%) женщин. Медиана возраста составила 59 лет [51; 66]. Характеристика пациентов на момент госпитализации представлена в таблице 1.

Частота анемий в исследуемой выборке

Среди всех обследованных пациентов по данным общеклинического анализа крови было выявлено 26 пациентов (8%; 95% ДИ 5–11%) с анемией. Медиана возраста в группе пациентов с анемией составила 64 года [50; 72], в группе без анемий — 59 лет [51; 66]. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p=0,097$; χ^2 с поправкой Йейтса; $p=0,131$; U-тест).

Связь частоты анемии с биохимическими параметрами крови

В результате сравнения групп с анемией и без по различным параметрам биохимического анализа крови с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,005$) статистически значимые различия были обнаружены только по уровню СКФ, также были выявлены тенденции к различиям по уровню суточной кальциурии и сывороточной концентрации креатинина (табл. 2).

Связь частоты анемии с наличием осложнений ПГПТ

В результате сравнения пациентов с анемией и без статистически значимых различий по частоте осложнений ПГПТ выявлено не было (табл. 3).

Далее была выделена группа пациентов с уровнем общего кальция выше 3 ммоль/л и ПТГ выше 3 норм как наиболее тяжелая. Частота анемий среди таких пациентов — 10/48 (21%; 95% ДИ 10–35%). В результате сравнения подгрупп с анемией и без внутри данной группы по параметрам фосфорно-кальциевого обмена с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,006$) были выявлены тенденции к различиям по уровню ПТГ, ионизированного кальция и остеокальцина (табл. 4).

Частота анемий у пациентов с костными осложнениями ПГПТ

Костные осложнения ПГПТ были выявлены у 204 пациентов (63%; 95% ДИ 57–68%). Анемия в данной когорте была диагностирована у 17 больных (8,33%), в группе пациентов без костных осложнений — у 9 (7,32%). Данные группы сравнивались по параметрам общеклинического анализа крови (табл. 5).

С учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,005$) выявлены статистические тенденции к различиям по количеству эритроцитов и среднему объему эритроцитов в крови: в группе пациентов с костными осложнениями наблюдалось снижение их числа и увеличение объема.

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом на момент госпитализации

Показатель	Число пациентов	Me [Q1; Q3]
Общий клинический анализ крови		
Гемоглобин, г/л	327	138 [129; 147]
Эритроциты, 10^{12} кл./л	327	4,71 [4,42; 4,97]
Гематокрит, %	327	42,5 [39,6; 44,6]
MCV, фл	327	90,0 [87,5; 92,7]
MCH, пг	327	29,5 [28,4; 30,5]
MCHC, г/л	327	327 [319; 333]
RDW, %	327	13,1 [12,7; 13,9]
СОЭ, мм/ч	327	10 [5; 18]
Лейкоциты, 10^9 кл/л	327	6,04 [5,06; 6,96]
Тромбоциты, 10^9 кл/л	327	242 [208; 280]
Биохимический анализ крови		
Кальций общий, ммоль/л	326	2,75 [2,65; 2,94]
Кальций ионизированный, ммоль/л	316	1,30 [1,24; 1,37]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	326	2,67 [2,57; 2,86]
ПТГ, пг/мл	324	132,4 [101,7; 219,0]
Суточная кальциурия, ммоль/сут	305	7,70 [5,16; 10,41]
ЩФ, Ед/л	286	88,0 [70,0; 115,5]
Остеокальцин, нг/мл	268	40,96 [25,00; 67,98]
СТХ, нг/мл	267	0,74 [0,44; 1,23]
Креатинин, мкмоль/л	325	68,3 [62,2; 75,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	325	84 [76; 95]
Осложнения ПГПТ		
Компрессионные переломы	327	51 (16,6%)
Внепозвоночные остеопоротические переломы	327	111 (33,94%)
Костные осложнения	327	204 (62,39%)
Нефрокальциноз/нефролитиаз	327	165 (50,46%)
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ	296	61 (20,61%)

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с/без анемии с первичным гиперпаратиреозом по биохимическому анализу крови

Показатель	Анемии есть		Анемий нет		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Кальций общий, ммоль/л	26	2,74 [2,55; 3,09]	300	2,75 [2,65; 2,92]	0,788
Кальций ионизированный, ммоль/л	24	1,32 [1,22; 1,51]	292	1,30 [1,24; 1,36]	0,389
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	26	2,71 [2,56; 3,06]	301	2,670 [2,57; 2,83]	0,481
ПТГ, пг/мл	26	253,0 [101,6; 497,3]	298	131,1 [101,8; 208,7]	0,062
Суточная кальциурия, ммоль/сут.	18	5,412 [2,457; 7,790]	287	7,76 [5,28; 10,49]	0,018
ЩФ, Ед/л	22	102,5 [76,8; 178,0]	264	88,0 [69,0; 112,2]	0,098
Остеокальцин, нг/мл	23	67,85 [26,27; 141,45]	245	40,64 [24,77; 59,47]	0,071
СТХ, нг/мл	23	1,02 [0,63; 1,51]	244	0,73 [0,41; 1,21]	0,115
Креатинин, мкмоль/л	26	78,1 [63,9; 165,9]	299	68,0 [62,2; 73,5]	0,009
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	26	68 [32; 91]	299	84 [77; 96]	0,002

Таблица 3. Сравнение групп пациентов с/без анемии и по частоте развития осложнений первичного гиперпаратиреоза

Показатель	Анемии есть	Анемий нет	p, χ^2
	абс. частота (%) n=26	абс. частота (%) n=301	
Компрессионные переломы	7 (26,92)	44 (14,62)	0,168*
Внепозвоночные остеопоротические переломы	11 (42,31)	100 (33,22)	0,348
Костные осложнения	17 (65,38)	187 (62,13)	0,607
Нефрокальциноз/нефролитиаз	15 (57,69)	150 (49,83)	0,442

* χ^2 с поправкой Йейтса.

Таблица 4. Сравнение подгрупп пациентов с/без анемии с тяжелым течением первичного гиперпаратиреоза по параметрам фосфорно-кальциевого обмена

Показатель	Анемии есть		Анемий нет		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ПТГ, пг/мл	10	571,95 [423,60; 1027,00]	38	383,30 [265,80; 567,10]	0,024
Кальций общий, ммоль/л	10	3,32 [3,17; 3,55]	38	3,26 [3,08; 3,35]	0,203
Кальций ионизированный, ммоль/л	10	1,54 [1,52; 1,65]	35	1,49 [1,43; 1,57]	0,038
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	10	3,28 [3,08; 3,43]	38	3,16 [3,00; 3,26]	0,065
Суточная кальциурия, ммоль/сут	7	7,95 [3,40; 8,88]	36	9,90 [7,99; 12,94]	0,097
Фосфор	10	0,86 [0,66; 0,95]	38	0,75 [0,63; 0,81]	0,082
ЩФ, Ед/л	10	152,50 [106,00; 266,00]	33	128,00 [105,00; 244,00]	0,788
Остеокальцин, нг/мл	8	213,05 [124,60; 300,00]	31	106,50 [52,98; 159,70]	0,023
СТХ, нг/мл	8	1,755 [1,32; 3,56]	31	1,53 [1,18; 2,16]	0,441

Таблица 5. Сравнение групп пациентов с костными осложнениями и без с первичным гиперпаратиреозом по параметрам общеклинического анализа крови

Показатель	Костные осложнения есть		Костных осложнений нет		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Гемоглобин, г/л	204	138,0 [129,0; 145,0]	123	140,0 [129,0; 149,0]	0,094
Эритроциты, 10^{12} кл/л	204	4,68 [4,39; 4,92]	123	4,78 [4,47; 5,06]	0,013
Гематокрит, %	204	42,20 [39,60; 44,40]	123	43,00 [39,60; 44,90]	0,144
MCV, фл	204	90,80 [88,10; 93,12]	123	89,00 [86,85; 91,85]	0,006
MCH, пг	204	29,60 [28,57; 30,60]	123	29,20 [28,20; 30,40]	0,067
MCHC, г/л	204	326,0 [318,8; 332,0]	123	327,0 [321,0; 333,5]	0,205
RDW, %	204	13,10 [12,70; 13,62]	123	13,10 [12,60; 14,20]	0,825
СОЭ, мм/ч	204	11,00 [5,75; 19,25]	123	10,00 [5,00; 16,50]	0,205
Лейкоциты, 10^9 кл/л	204	5,93 [4,95; 6,87]	123	6,280 [5,160; 7,505]	0,051
Тромбоциты, 10^9 кл/л	204	237,5 [206,0; 280,0]	123	248,0 [214,0; 281,0]	0,150

Таблица 6. Сравнение групп пациентов с компрессионными переломами и без с первичным гиперпаратиреозом по параметрам общеклинического анализа крови

Показатель	Компрессионные переломы есть		Компрессионных переломов нет		p, U-тест
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
Гемоглобин, г/л	51	132,0 [125,0; 142,5]	276	139,5 [130,0; 148,0]	<0,001
Эритроциты, 10 ¹² кл/л	51	4,59 [4,40; 4,87]	276	4,74 [4,43; 4,99]	0,039
Гематокрит, %	51	41,30 [38,85; 43,55]	276	42,70 [39,67; 44,70]	0,025
MCV, фл	51	90,40 [88,00; 93,35]	276	90,00 [87,38; 92,70]	0,554
MCH, пг	51	29,00 [28,25; 30,15]	276	29,50 [28,40; 30,62]	0,111
MCHC, г/л	51	321,0 [316,0; 326,0]	276	328,0 [320,0; 333,2]	<0,001
RDW, %	51	13,40 [13,05; 13,90]	276	13,00 [12,70; 13,90]	0,006
СОЭ, мм/ч	51	13,00 [7,00; 22,00]	276	10,00 [5,00; 18,00]	0,015
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	51	5,930 [5,220; 6,685]	276	6,08 [5,04; 7,09]	0,564
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	51	251,0 [199,5; 282,5]	276	241,0 [208,0; 279,0]	0,862

Частота анемий у пациентов с компрессионными переломами тел позвонков

У 51 пациента (16%; 95% ДИ 12–20%) были выявлены компрессионные переломы тел позвонков. Анемия в данной группе была диагностирована у 7 пациентов (13,73%), в группе пациентов без костных осложнений — у 19 (6,88%). Данные группы были также сравнены по результатам общеклинического анализа крови (табл. 6).

С учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,005$) выявлены статистически значимые различия по сывороточной концентрации гемоглобина и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах. В группе пациентов без компрессионных переломов данные показатели были выше. Также были обнаружены статистические тенденции к снижению гематокрита, количества эритроцитов, распределению эритроцитов по объему в группе с костными осложнениями. СОЭ в данной группе пациентов имела тенденцию к повышению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников проводился только в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, что ограничивает репрезентативность полученной выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Исследования, посвященные изучению анемий у пациентов с ПГПТ, крайне лимитированы. Так, S.K. Bhadada и соавт. [16] выявили анемию у 15 из 28 (53,3%) пациентов с манифестным течением ПГПТ, а M. Vohar и соавт. [9] — у 17 из 332 (5,1%) больных. В исследовании J.M. Falko и соавт. [12] анемия была диагностирована у 5 из 100 больных, и только у 2 из них она не была обусловлена другими причинами, такими как алиментарный дефицит железа или фолатов.

Наши данные в наибольшей степени соответствуют данным M. Vohar (5,1%) — среди наших больных с ПГПТ анемия была выявлена у 8%.

Однако в наш анализ были включены пациенты как с манифестным заболеванием, так и с мягким и/или нормокальциемическим течением ПГПТ. Ионы кальция являются

важным регулятором эритропоэза: ПТГ увеличивает поступление ионов Ca^{2+} внутрь эритроидных предшественников, снижая их пролиферацию, и внутрь самих эритроцитов, снижая их осмотическую устойчивость [17, 18]. На основании данных S.K. Bhadada и соавт. [16] мы предположили, что частота анемий при ПГПТ может коррелировать с тяжестью основного заболевания. В работе M. Vohar и соавт. [9] у пациентов с анемией определялись значимо более высокие сывороточные концентрации ПТГ, ЩФ и ионизированного кальция. В нашем исследовании корреляций между степенью выраженности гиперкальциемии и наличием анемии в общей выборке выявлено не было; среди лабораторных исследований взаимосвязь с наличием анемии была получена только для СКФ. Это согласуется с классическими представлениями о регуляции гемопоэза, а именно с выработкой эритропоэтина почками и снижением этой продукции по мере угнетения СКФ [19]. Отсутствие корреляции между выраженностью гиперкальциемии и наличием анемии, вероятно, может быть обусловлено тем, что на момент поступления в стационар пациенты с клинически наиболее тяжелым течением заболевания уже получали медикаментозную терапию. Это подтверждается относительно невысокими медианами кальциемии в обеих группах: 2,67–2,71 ммоль/л (см. табл. 2).

В то же время при анализе подгруппы пациентов с выраженной гиперкальциемией (Ca скорр. более 3,0 ммоль/л, см. табл. 4) анемия чаще выявлялась у пациентов с более высокими сывороточными концентрациями ПТГ.

Висцеральные осложнения ПГПТ (такие как нефропатия со снижением фильтрационной функции почек, эрозии/язвы верхних отделов ЖКТ) могут являться этиопатогенетическими факторами развития анемии; при этом при нормализации показателей минерального обмена достигается и ремиссия анемии [12, 20, 21].

Однако имеются данные о развитии анемии у пациентов с ПГПТ с сохранной СКФ и без признаков острой или хронической кровопотери [22]. Ведущим механизмом таких изменений может являться миелофиброз [23–25].

В работе S.K. Bhadada и соавт. [16] у 75% больных с анемией при ПГПТ, которым была выполнена трепанобиопсия костного мозга, был диагностирован миелофиброз. Интересно, что после паратиреоидэктомии

достигалось не только повышение концентрации гемоглобина, но и уменьшение выраженности миелофиброза. Взаимосвязи между выраженностью миелофиброза и длительностью течения ПГПТ, повышением сывороточных концентраций кальция и ПТГ авторами выявлено не было. В уже упоминавшейся работе М. Boxer и соавт. [9] трепанобиопсия была выполнена 5 из 17 пациентам с анемией при ПГПТ, у 4 больных был диагностирован миелофиброз различной степени выраженности, а у одного — его начальные проявления. В то же время рутинно трепанобиопсия пациентам с ПГПТ не проводится, что не позволяет делать выводы об истинной распространенности миелофиброза в данной когорте больных.

Косвенно о вовлеченности костномозгового кроветворения в патологический каскад при ПГПТ можно судить по состоянию костной системы в целом. В нашем исследовании у пациентов с костными осложнениями ПГПТ наблюдалась тенденция к снижению числа и увеличению объема эритроцитов. При тяжелом остеопорозе — наличии компрессионных переломов тел позвонков — статистически значимо ниже были сывороточная концентрация гемоглобина и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах. Существует ряд работ, подтверждающих, что анемия является независимым фактором риска переломов в целом и внепозвоночных переломов в частности [26, 27], но не переломов тел позвонков [28]. Таким образом, на данном этапе однозначно интерпретировать полученные результаты не представляется возможным.

Влияние избыточной секреции ПТГ на эритропоэз, по данным литературы, также реализуется за счет ингибирования эритроидных клеток-предшественниц и прямого подавляющего эффекта на синтез эритропоэтина [17, 18]. При этом механизмы развития анемии при первичном и вторичном гиперпаратиреозе существенно разнятся, поскольку при ПГПТ и сохранной СКФ отсутствует эндогенный дефицит эритропоэтина [17].

Избыточные концентрации ПТГ могут приводить к тромбоцитопатии (снижению агрегации тромбоцитов), ассоциированной с повышенной кровопотерей и, как следствие, анемией [25, 29]. Имеются данные о том, что средний объем тромбоцитов (MPV) снижается у пациентов с ПГПТ после паратиреоидэктомии, а сам MPV прямо коррелирует с концентрацией ПТГ и кальция в сыворотке крови [30]. В нашей работе отличий по содержанию тромбоцитов в крови пациентов выявлено не было, MPV не оценивался.

Влияния ПГПТ на лейкопоэз ранее выявлено не было [9, 16], что согласуется с нашими данными.

Клиническая значимость результатов

Полученные в нашем исследовании данные позволили впервые оценить распространенность анемии среди пациентов с ПГПТ, госпитализированных в специализированный стационар. На основании проведенной работы будут спланированы дальнейшие исследования, которые позволят установить показания к активному скринингу нарушений гемопоэза при ПГПТ.

Ограничения исследования

Проведенное исследование является пилотным, носит описательный характер и имеет ряд ограничений.

Выборка пациентов была сформирована на базе одного центра, в связи с чем не отражает истинный портрет

пациента в российской популяции: чаще всего в учреждении третьего уровня направляются пациенты с тяжелым/нетипичным течением заболевания. Полученные данные позволяют пилотно оценить распространенность анемии среди пациентов с ПГПТ, поступивших в стационар.

В рамках госпитализации было недоступно проведение расширенного скрининга состояния эритропоэза: анализы крови на железо, витамины В6 и В12, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки, эритропоэтин и др. Это ограничивает нас в интерпретации причин анемии и установления ее патогенетической связи с ПГПТ.

Также необходима более детализированная оценка состояния костной ткани этих больных: включение в статистическую обработку параметров BMD позволит точнее установить степень поражения костной ткани.

Оценка наличия миелофиброза также не проводилась в связи с отсутствием как технической возможности, так и (чаще всего) показаний к данной инвазивной процедуре.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется проведение проспективного исследования состояния эритропоэза у пациентов с ПГПТ до и после хирургического лечения с расширением списка анализируемых показателей. Кроме того, значимый вклад в понимание влияния ПГПТ на гемопоэз могут внести фундаментальные работы по оценке течения эритропоэза в культуре клеток/тканей в условиях гиперкальциемии и повышенной концентрации ПТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязи между гиперкальциемией, степенью повышения ПТГ и наличием анемии у пациентов с ПГПТ выявлено не было. Однако в подгруппе пациентов с выраженной гиперкальциемией (Са скорр. более 3,0 ммоль/л) отмечалась взаимосвязь между концентрацией ПТГ, ионизированного кальция и наличием анемии. У пациентов с ПГПТ и компрессионными переломами тел позвонков наблюдались значимо более низкие концентрации гемоглобина крови и гемоглобина в эритроцитах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием. Номер государственного учета НИОКТР АААА-А20-121030100032-7.

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

Участие авторов. Милютин А.П. — сбор данных, статистический расчет и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, сбор данных и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Айнетдинова А.Р. — сбор данных, статистический расчет и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Еремкина А.К. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, написание текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — написание текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N18-23.
3. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):485-93. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x>
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.* 2006;21(1):171-7. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050910>
5. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Маганева И.С., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным Регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrova 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>
6. Hunter D. Hyperparathyroidism: Generalized Osteitis Fibrosa with Multiple Osteoclastomata. *Proc R Soc Med.* 1931;24(4):486-96.
7. Aub JC, Albright F, Bauer W, Rossmeisl E. Studies of calcium and phosphorus metabolism: VI. In Hypoparathyroidism and Chronic Steatorrhea with Tetany with Special Consideration of the Therapeutic Effect of Thyroid. *J Clin Invest.* 1932;11(1):211-34. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI100404>
8. Bernheim J, Rathaus V, Rathaus M, Bernheim J. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie.* 1986;7(1):28-30. [In French]
9. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977;137(5):588-93.
10. Mallette LE, Bilezikian JP, Heath DA, Aurbach GD. *Primary hyperparathyroidism: clinical and biochemical features*. Medicine (Baltimore). 1974;53(2):127-46.
11. Mallette LE. Hyporegenerative anemia in primary hyperparathyroidism. *South Med J.* 1977;70(10):1199-201. doi: <https://doi.org/10.1097/00007611-197710000-00014>
12. Falko JM, Guy JT, Smith RE, Mazzaferri EL. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med.* 1976;136(8):887-9.
13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 февраля 2006 г. N 87 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с первичным гиперпаратиреозом». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of February 15, 2006 N 87 «Ob utverzhdenii standarta medicinskoj pomoshchi bol'nym s pervichnym giperparatireozom». (In Russ.)]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/901971538>. Ссылка активна на 25.08.2021.
14. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Первичный гиперпаратиреоз» от 2020 г. [Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii «Pervichnyj giperparatireoz» of 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/88_4. Ссылка активна на 25.08.2021.
15. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. Accessed 25 August 2012.
16. Bhadada SK, Bhansali A, Ahluwalia J, et al. Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(4):527-32. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x>
17. Meytes D, Bogin E, Ma A, et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981;67(5):1263-9. doi: <https://doi.org/10.1172/jci110154>
18. Sikole A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses.* 2000;54(2):236-8. doi: <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0027>
19. Panjeta M, Tahirović I, Sofić E, et al. Interpretation of Erythropoietin and Haemoglobin Levels in Patients with Various Stages of Chronic Kidney Disease. *J Med Biochem.* 2017;36(2):145-52. doi: <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0014>
20. Kumbasar B, Taylan I, Kazancioglu R, Agan M, et al. Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(3):127-30. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-817820>
21. Горбачева А.М., Шкляев С.С., Еремкина А.К., и др. Анемия при первичном гиперпаратиреозе // *Гематология и трансфузиология*. — 2020. — Т. 65. — №4. — С. 514-26. [Gorbacheva AM, Shklyayev SS, Eremkina AK, et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. Russian journal of hematology and transfusiology. 2020;65(4):514-526. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526>
22. Huang S-C, Wu V-C, Chou G, et al. Benign parathyroid adenoma presenting with unusual parathyroid crisis, anemia and myelofibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(2 Suppl):S13-6. doi: [https://doi.org/10.1016/s0929-6646\(09\)60346-6](https://doi.org/10.1016/s0929-6646(09)60346-6)
23. Greenfield EM, Gornik SA, Horowitz MC, et al. Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroid hormone: rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *J Bone Miner Res.* 1993;8(10):1163-71. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081003>
24. Liu JY, Brass DM, Hoyle GW, Brody AR. TNF-alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *Am J Pathol.* 1998;153(6):1839-47. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)65698-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65698-2)
25. Baradaran A, Nasri H. Intensification of Anemia by Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *Med J Islam World Acad Sci.* 2001;14(4):161-6.
26. Teng Y, Teng Z, Xu S, et al. The Analysis for Anemia Increasing Fracture Risk. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2020;26:e925707. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.925707>
27. Chen Z, Thomson CA, Aickin M, et al. The relationship between incidence of fractures and anemia in older multiethnic women. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(12):2337-44. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03183.x>
28. Valderrábano RJ, Lee J, Lui L-Y, et al. Older Men With Anemia Have Increased Fracture Risk Independent of Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2199-206. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00266>
29. Panda S, Mishra A, Jena M, et al. Study of Red Cell Fragility in Different Stages of Chronic Kidney Disease in Relation to Parathyroid Hormone. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):BC29-32. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27344.10514>
30. Yilmaz H. Assessment of mean platelet volume (MPV) in primary hyperparathyroidism: effects of successful parathyroidectomy on MPV levels. *Endocr Regul.* 2014;48(4):182-8. doi: https://doi.org/10.4149/endo_2014_04_182

Рукопись получена: 25.08.2021. Одобрена к публикации: 30.09.2021. Опубликовано online: 31.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

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

Айнетдинова Алина Ринатовна [Alina R. Ajnetdinova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>;

eLibrary SPIN: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.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: eremkina.anna@endocrincentr.ru

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: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Милиутина А.П., Горбачева А.М., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Оценка распространенности анемий у пациентов с первичным гиперпаратиреозом: одноцентровое наблюдательное исследование // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 11-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12807>

TO CITE THIS ARTICLE:

Miliutina AP, Gorbacheva AM, Ajnetdinova AR, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Assessment of the prevalence of anemia in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center observational study. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):11-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12807>

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ SARS-COV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D



© Т.Л. Каронова^{1*}, А.Т. Андреева¹, К.А. Головатюк¹, Е.С. Быкова¹, И.И. Скибо², Е.Н. Гринева¹, Е.В. Шляхто¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²ООО «НПФ «ХЕЛИКС», Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время во всем мире активно обсуждается ассоциация между дефицитом витамина D и степенью тяжести течения COVID-19.

ЦЕЛЬ. Целью настоящей работы было оценить распространенность недостатка и дефицита витамина D и сопоставить с показателями инфицированности SARS-CoV-2 в восьми федеральных округах РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включены результаты обследования 304 564 лиц (234 716 женщин; 77,1%), у которых были известны показатели концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в период с сентября 2019 по октябрь 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Лишь 112 877 человек (37,1%) имели нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови, остальные находились в недостатке или дефиците. Недостаток и дефицит витамина D были представлены с одинаковой частотой у женщин и мужчин, также не было выявлено различий в зависимости от географического расположения субъектов РФ и возраста у лиц от 18 до 74 лет. Однако лица старше 75 лет чаще имели дефицит витамина D, в то время как лица моложе 18 лет в более 50% случаев имели нормальный его уровень. У 21 506 больных было выполнено исследование на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), результаты которого сопоставлены с уровнем обеспеченности витамином D. Положительный результат ПЦР был выявлен у 3193 обследованных, отрицательный — у 18 313. Не выявлено различий в инфицированности пациентов в условиях дефицита и нормального уровня обеспеченности витамином D. Так, при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл (4978 тестов) количество положительных ПЦР-тестов составило 14,8%, при уровне 20–30 нг/мл (7542 тестов) — 14,9%, 30–50 нг/мл (6622 тестов) — 15,0% и при значении более 50 нг/мл (4612 тестов) — 13,9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, не выявлено зависимости между уровнем обеспеченности витамином D и числом положительных ПЦР-тестов к SARS-Co-2 ни в одном из регионов проживания, что свидетельствует об отсутствии связи между инфицированностью COVID-19 в РФ и уровнем обеспеченности витамином D, хотя дефицит нутриента сохраняется во всех регионах и наиболее часто диагностируется у лиц старше 75 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит витамина D; 25(OH)D; SARS-CoV-2; COVID-19; ПЦР-тест.

SARS-COV-2 MORBIDITY DEPENDING ON VITAMIN D STATUS

© Tatiana L. Karonova^{1*}, Alena T. Andreeva¹, Ksenia A. Golovatyuk¹, Ekaterina S. Bykova¹, Irina I. Skibo², Evgeny V. Shlyakhto¹

¹Almazov National Medical Research Centre, St.Petersburg, Russia

²RPF HELIX LLC, St.Petersburg, Russia

BACKGROUND: The association between vitamin D deficiency and the severity of COVID-19 is currently being actively discussed around the world.

AIM: The aim of this study was to assess the prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency and compare it with the incidence rates of SARS-CoV-2 in eight Federal Districts of the Russian Federation.

MATERIALS AND METHODS: We included 304,564 patients (234,716 women; 77,1%) with serum 25(OH)D levels results performed September 2019 through October 2020.

RESULTS: Only 112,877 people (37.1%) had a normal serum 25(OH)D level, others had a deficiency. Vitamin D insufficiency and deficiency was presented with the same frequency in women and men, and no differences were found depending on the geographical location and age in subjects from 18 to 74 years old. However, subjects over 75 years more often had vitamin D deficiency, while subjects under 18 years had normal levels in over 50% cases. In addition, 21,506 patients were tested for SARS-CoV-2 by PCR with further comparison of results with serum 25(OH)D level. The SARS-CoV-2 positivity rate was detected in 3,193 subjects, negative in 18,313. There were no differences in the morbidity in a vitamin D deficiency and a normal level. Thus, 14.8% subjects had positive PCR rates among vitamin D deficiency patients (4,978 tests), 14.9% when 25(OH)D level was from 20 to 30 ng/ml (7,542 tests), 15.0% among those who had 25(OH)D 30–50 ng/ml (6,622 tests), and 13.9% when vitamin D was more than 50 ng/ml (4,612 tests).



CONCLUSION: There was no association between the COVID-19 incidence and vitamin D status in different regions of Russia. Although the nutrient deficiency persists in all regions and is most often diagnosed in people over 75 years old.

KEYWORDS: vitamin D deficiency; 25(OH)D; SARS-CoV-2; COVID-19; PCR rate.

ОБОСНОВАНИЕ

Как известно, дефицит витамина D остается значимой медико-социальной проблемой для многих стран вне зависимости от географического расположения [1–3]. Отечественные исследования последних лет подтвердили данные о сохраняющейся высокой распространенности недостатка и дефицита витамина D как в северных, так и в южных регионах РФ [4, 5]. Так, анализ результатов первого этапа многоцентрового исследования, проведенного в 10 регионах РФ весной 2020 г., показал, что среди 445 участников исследования в возрасте от 18 до 50 лет, не принимавших ранее препараты витамина D в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами кальция, уровень 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл был диагностирован только у 15,73% обследованных, в то время как доля лиц с недостатком и дефицитом составила 84,27% [5]. Сравнивая полученные авторами данные с ранее опубликованными [4], хочется отметить тот факт, что в РФ сохраняется высокая распространенность недостатка и дефицита витамина D, и доля лиц с нормальным уровнем обеспеченности не превышает 20%. Учитывая известные плейотропные эффекты витамина D, сегодня активно изучается вопрос о возможном вкладе данного нутриента в профилактику и лечение острых респираторных вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [6–9].

При анализе публикаций на 1 мая 2021 г. было найдено более 90 статей и обзоров, посвященных изучению связи между низким уровнем 25(OH)D в крови и инфицированностью, степенью тяжести и исходами COVID-19 [10]. Следует отметить тот факт, что большинство публикаций носит описательный характер и представлено в основном обзорами и метаанализами, и лишь небольшая часть работ относится к оригинальным исследованиям с демонстрацией собственных данных.

Данные современной литературы свидетельствуют о наличии так называемых иммуномодулирующих свойств витамина D [11, 12], что сегодня подтверждает активное его участие как в клеточном, так и гуморальном иммунном ответе [13–15]. Так, опубликованные результаты анализа продемонстрировали более частое обнаружение положительного результата теста методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к SARS-CoV-2 у лиц с дефицитом витамина D по сравнению с теми, чей уровень 25(OH)D крови превышал 30 нг/мл и соответствовал норме [16], а также снижение степени тяжести коронавирусной инфекции при более высоком уровне 25(OH)D и уменьшение длительности госпитализации на фоне приема препаратов витамина D [17, 18]. Отечественные исследования в этой области малочисленны, чем и обусловлен интерес исследователей к этой теме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнить распространенность недостатка и дефицита витамина D и сопоставить с показателями инфицирован-

ности SARS-CoV-2 среди лиц с уровнем обеспеченности витамином D, проживающих в различных федеральных округах РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия.

Время исследования. В период с сентября 2019 по октябрь 2020 г. Статистическая обработка данных проведена в период с 01.02.2021 по 31.05.2021 г.

Для оценки численности населения использованы данные Росстата на 01.02.2020 г. [19], для уточнения количества заболевших и умерших от COVID-19 — данные сайта Минздрава [20]. Приведенные в статье данные проанализированы на момент 25.02.2021 г.

Изучаемая популяция

Популяция. Исследовали уровни 25(OH)D в сыворотке крови и результаты ПЦР-тестов на SARS-CoV-2/SARS-CoV 304 564 пациентов, проживающих в восьми федеральных округах (ФО) РФ (234 716 женщин; 77,1%), обратившихся в ООО «НПФ «ХЕЛИКС».

Критерии включения: мужчины и женщины 18 лет и старше, обратившиеся для исследования уровня 25(OH)D в ООО «НПФ «ХЕЛИКС» в период с сентября 2019 по октябрь 2020 г.

Критерии исключения: не предусмотрены.

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

Из базы данных ООО «НПФ «ХЕЛИКС» были отобраны результаты пациентов, имевших хотя бы одно определение 25(OH)D в сыворотке крови в период с сентября 2019 по октябрь 2020 г. Дополнительно из 304 564 пациентов были отобраны данные 32 197 пациентов, имевших по крайней мере один результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 за указанный период. При наличии хотя бы одного положительного (+) результата ПЦР-теста пациент считался инфицированным SARS-CoV-2. При наличии нескольких результатов исследования уровня 25(OH)D у одного и того же пациента для анализа использовался результат, наиболее близкий к дате проведения исследования ПЦР.

Дизайн исследования

Исследование выполнено в дизайне случай-контроль. Данные пациентов предоставлены ООО «НПФ «ХЕЛИКС» в заслепленном виде.

Методы

Уровень 25(OH)D был определен методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Unicel Dxl800 (Beckman Coulter, США) с использованием систем UniCel Dxl. Согласно рекомендациям Российской ассо-

циации эндокринологов 2015 г., за нормальный уровень обеспеченности витамином D принималось значение 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), за недостаточность — ≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л), за дефицит — < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) и за тяжелый дефицит витамина D — менее 10 нг/мл (< 25 нмоль/л). Диапазон определения 25(ОН)D составил 4,4–210,0 нг/мл.

Выявление РНК коронавируса SARS-CoV-2 проводили методом обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV) по ТУ 21.20.23-116-46482062-2020 с использованием амплификатора детектирующего «ДТ Прайм» (ООО «НПО ДНК-Технология») и наборов для выявления РНК коронавирусов (производитель ООО «ДНК-Технология ТС»).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного комплекта IBM SPSS Statistics for Windows ver. 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования Вер. 1.1 от 23.10.2020 г. был одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 30 ноября 2020 г. (выписка № 1011-20-02С).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех обследованных (304 564 человек) в ООО «НПФ ХЕЛИКС» в период с сентября 2019 по октябрь 2020 г. и имеющих результаты исследования уровня 25(ОН)D крови лица в возрасте до 18 лет составили 45 811 (15,0%) (23 617 женщин; 51,6%). Доля лиц в возрасте от 18 до 44 лет была значительно выше — 154 310 (50,7%) (126 076 женщин; 81,7%). В возрасте 45–60 лет обследованы 62 853 (20,6%) (50 635 женщин; 80,6%), в возрасте 61–74 года — 34 331 (11,3%) (28 576 женщин; 83,2%) и старше 75 лет — 7259 человек (2,4%) (5812 женщин; 80,1%). Результаты обследования показали, что большинство обратившихся для определения уровня 25(ОН)D в крови составили женщины независимо от возраста. Дефицит

витамина D был обнаружен у 88 427 из 304 564 человек (29,0%), недостаток — 103 260 человек (33,9%). Таким образом, несмотря на активную профилактику недостатка и дефицита витамина D, проводимую в РФ на протяжении последних пяти лет, лишь 112 877 человек (37,1%) имели нормальный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови, а остальные находились в условиях недостатка или дефицита витамина D.

Результаты статистического анализа показали, что дефицит витамина D был представлен с одинаковой частотой как у женщин, так и у мужчин и составил 29,5 и 27,5% соответственно ($p > 0,05$). Аналогичные результаты были получены и по встречаемости недостатка витамина D, который был обнаружен у 34,0% женщин и 33,6% мужчин ($p > 0,05$). Таким образом, мы не выявили гендерных различий во встречаемости недостатка и дефицита витамина D в период с сентября 2019 по октябрь 2020 г.

В зависимости от возраста нами установлено, что среди лиц моложе 18 лет дефицит витамина D был диагностирован у 22,3% человек, недостаток — у 31,9%, среди лиц в возрасте 18–44 лет эти показатели соответственно составили 29,2 и 34,1%, среди лиц 45–60 лет — 30,0 и 35,2%, среди лиц в возрасте 61–74 лет — 32,6 и 34,8%. В группе старше 75 лет дефицит и недостаток были обнаружены в 42,2 и 27,2% случаев. Таким образом, различий по встречаемости недостатка и дефицита витамина D у лиц в возрасте от 18 до 74 лет получено не было, в то время как у обследованных в возрасте до 18 лет почти половина имели нормальный уровень 25(ОН)D, а среди лиц старше 75 лет большее количество обследованных имели дефицит витамина D (рис. 1).

Необходимо отметить тот факт, что среди лиц как с нормальным уровнем 25(ОН)D крови, так и с низкой концентрацией, вероятно, были пациенты, принимающие препараты витамина D, однако их долю среди общей обследованной популяции установить в рамках проведенного исследования не представлялось возможным.

При анализе показателей 25(ОН)D в зависимости от региона проживания было установлено, что дефицит и недостаток витамина D среди 121 жителя Дальневосточного ФО имели 62 человека (51,2%), среди 23 894 человек

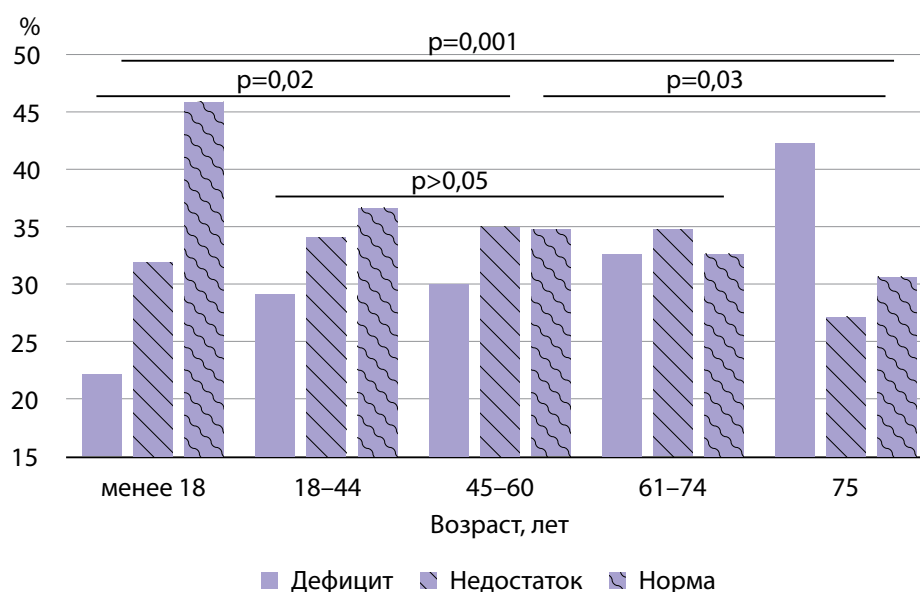


Рисунок 1. Распространенность дефицита витамина D в зависимости от возраста.

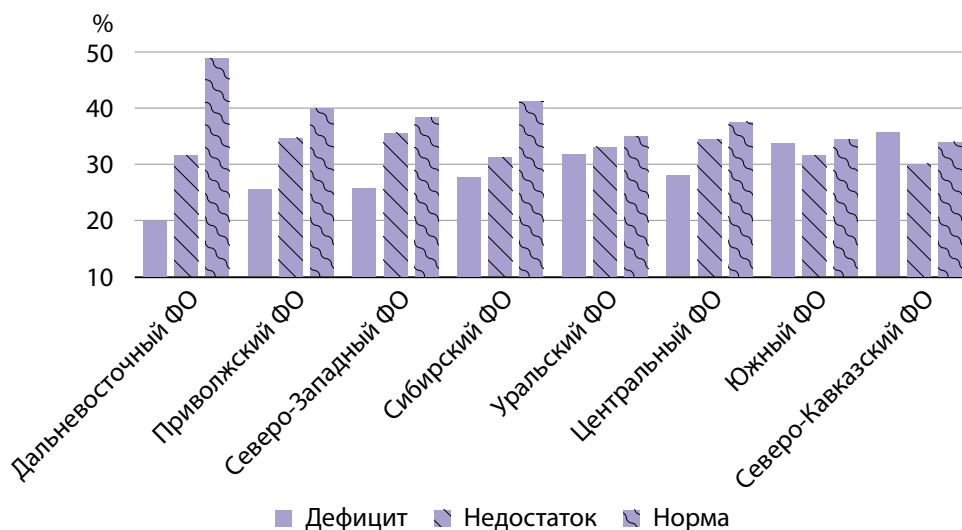


Рисунок 2. Распространенность дефицита витамина D в зависимости от региона проживания.

Приволжского ФО — 14 378 (60,2%), среди 95 147 жителей Северо-Западного ФО — 58 566 (61,6%), среди 10 948 жителей Сибирского ФО — 6466 (59,1%), среди 43 482 жителя Уральского ФО — 28 246 (65,0%), среди 60 518 жителей Центрального ФО — 37 822 (62,5%), среди 70 454 человек-жителей Южного ФО — 46 147 (66,5%) и среди 1394 жителей Северо-Кавказского ФО — 921 (66,1%). Таким образом, практически во всех регионах более 60% обследованных имели недостаток или дефицит витамина D, что несколько ниже ранее полученных данных. Однако, учитывая тот факт, что недостаток или дефицит мог быть диагностирован и у лиц, получавших препараты витамина D, полученные данные свидетельствуют об отсутствии достижения целевого уровня 25(OH)D в сыворотке крови у большинства обследованных независимо от региона проживания (рис. 2).

Среди 304 564 пациентов, имевших данные о концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, 32 197 с целью диагностики SARS-CoV-2 выполнили обследование в период с 26.03.2020 по 31.10.2020 г. и имели данные ПЦР-тестов. После исключения повторных тестов у одного и того же пациента статистическому анализу стали доступны данные 21 506 тестов, из которых хотя бы один положительный результат был выявлен у 3193 обследованных, а в 18 313 случаях результаты теста

были отрицательными. Результаты ПЦР-теста были сопоставлены с уровнем обеспеченности витамином D у жителей различных регионов. В том случае, если пациент имел более одного результата 25(OH)D в сыворотке крови, для статистического анализа использовали данные, максимально приближенные к дате выполнения ПЦР-теста.

Среди обследованных, имевших положительный результат ПЦР-теста, уровень 25(OH)D в сыворотке крови, а также встречаемость недостатка и дефицита витамина D были аналогичными по сравнению с данными показателями у лиц с отрицательным результатом ПЦР-теста (табл. 1).

Дополнительно в рамках исследования были проанализированы данные Росстата о численности населения, а также Минздрава РФ о количестве случаев заболевших COVID-19 и умерших в результате коронавирусной инфекции. Выявлено, что на 25.02.2021 г. количество случаев COVID-19 было несколько выше в Северо-Западном и Центральном ФО, а число умерших по причине COVID-19 находилось в диапазоне от 1,3% (Дальневосточный ФО) до 3,2% (Южный ФО) (табл. 2).

На основании известных данных о численности населения, числе заболевших COVID-19 и умерших нами были рассчитаны показатели инфицированности и летальности в различных ФО на 25.02.2021 г. (табл. 2, рис. 3).

Таблица 1. Уровень 25(OH)D и встречаемость дефицита витамина D у лиц с положительным тестом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2

Параметр	Все n=21 506	ПЦР (+) n=3193	ПЦР (-) n=18 313	p
25(OH)D, нг/мл				
Min	3,22	4,24	3,22	
Max	210,5	159,52	210,5	
Среднее±SD	31,24±16,69	30,96±16,35	31,29±16,75	
Медиана, Me	27,41	27,29	27,43	>0,05
[Q25; Q75]	[20,54; 37,3]	[20,49; 36,68]	[20,55; 37,41]	
Статус витамина D:				
Норма, n (%)	8 988 (41,8)	1 337 (41,9)	7 651 (41,8)	
Недостаток, n (%)	7 542 (35,1)	1 120 (35,0)	6 422 (35,0)	
Дефицит, n (%), включая тяжелый дефицит (<10 нг/мл), n(%)	4 976 (23,1) 356 (1,7)	736 (23,1) 45 (1,4)	4 240 (23,2) 311 (1,7)	>0,05

Таблица 2. Количество заболевших и умерших от COVID-19 в зависимости от региона проживания (данные на 25.02.2021 г.)

Федеральный округ	Численность населения (данные Росстата)	Выявлено случаев COVID-19 n	Инфицированность (человек на 1000 жителей)	Умерли от COVID-19 n	Летальность (%)
Дальневосточный	8 131 555	253 091	31,12	3261	1,3
Приволжский	29 087 997	518 761	17,83	10 231	2,0
Северо-Западный	13 952 964	704 649	50,50	15 363	2,2
Сибирский	17 009 249	349 461	20,55	10 180	2,9
Уральский	12 333 234	262 701	21,30	4986	1,9
Центральный	39 251 953	1 661 777	42,34	28 868	1,7
Южный	16 498 642	255 573	15,49	8081	3,2
Северо-Кавказский	9 967 301	163 043	16,36	3435	2,1
ИТОГО	146 232 895	4 169 056	28,51	80 970	1,9

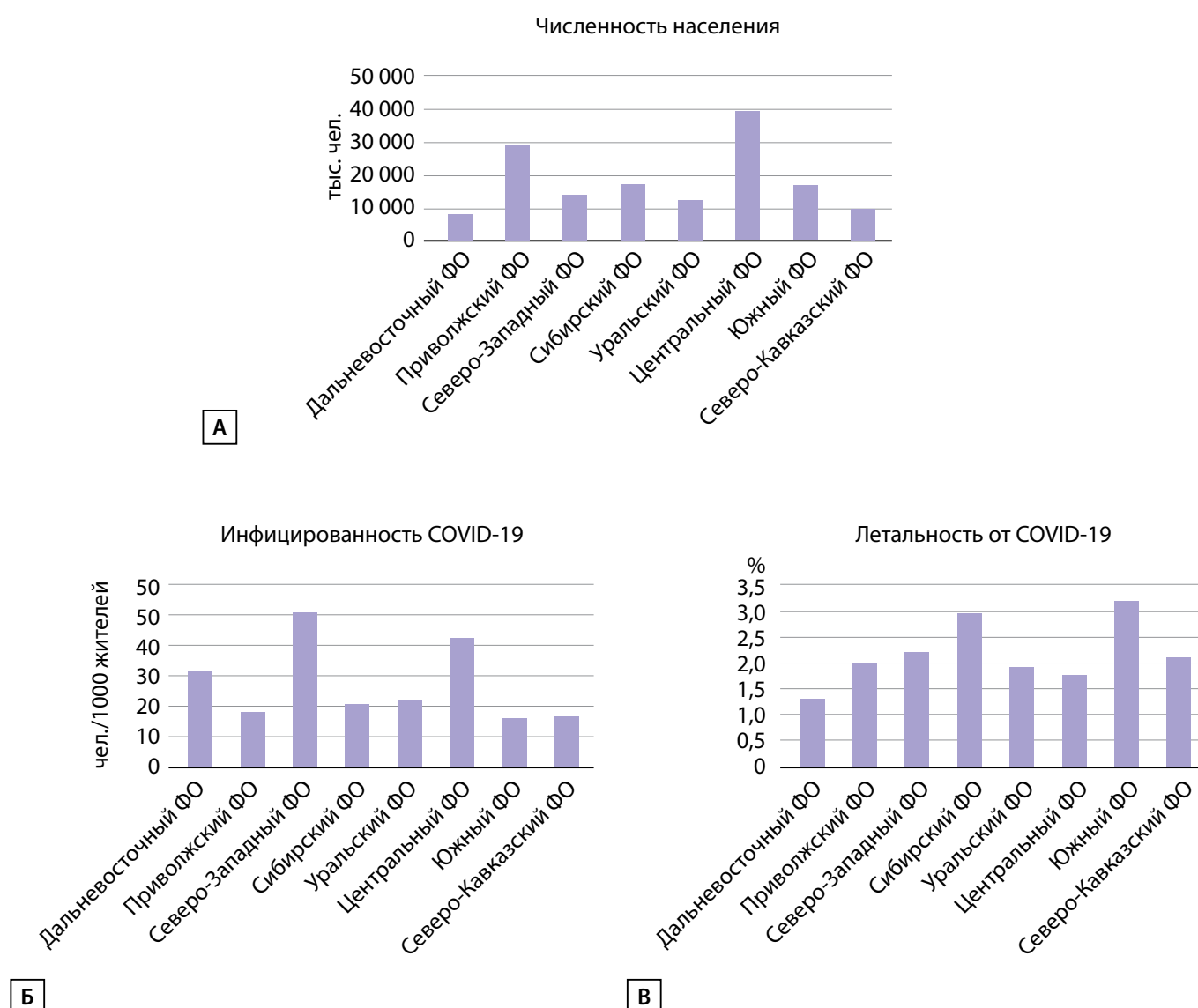
Рисунок 3. Показатели численности населения (А), инфицированности (Б) и летальности (В) от COVID-19 на 25.02.2021 г., адаптировано с сайта Минздрава РФ (www.стопкоронавирус.рф)

Таблица 3. Распределение обследованных в зависимости от уровня обеспеченности витамином D и результатов ПЦР-тестов (результаты представлены по регионам)

Федеральный округ	ПЦР (+) n=3193	Уровень обеспеченности витамином D			ПЦР (-) n=18313	Уровень обеспеченности витамином D		
		норма n=1337	недостаток n=1120	дефицит n=736		норма n=7651	недостаток n=6422	дефицит n=4240
Дальневосточный, n (%)	2 (16,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	0	12 (85,7)	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)
Приволжский, n (%)	81 (24,1)	39 (48,1)	30 (37,0)	12 (14,8)	336 (80,6)	167 (49,7)	98 (29,2)	71 (21,1)
Северо-Западный, n (%)	1677 (15,7)	716 (42,7)	607 (36,2)	354 (21,1)	10 713 (86,5)	4411 (41,2)	3857 (36,0)	2445 (22,8)
Сибирский, n (%)	74 (30,2)	38 (51,4)	23 (31,1)	13 (17,6)	245 (76,8)	119 (48,6)	75 (30,6)	51 (20,8)
Уральский, n (%)	602 (20,8)	236 (39,2)	222 (36,9)	144 (23,9)	2897 (82,8)	1150 (39,7)	1045 (36,1)	702 (24,2)
Центральный, n (%)	360 (13,8)	165 (45,8)	113 (31,4)	82 (22,8)	2610 (87,9)	1231 (47,2)	835 (32,0)	544 (20,8)
Южный, n (%)	102 (25,4)	43 (42,2)	39 (38,2)	20 (19,6)	401 (79,7)	169 (42,1)	171 (42,6)	61 (15,2)
Северо-Кавказский, n (%)	295 (26,8)	99 (33,6)	85 (28,8)	111 (37,6)	1099 (78,8)	400 (36,4)	337 (30,7)	362 (32,9)

Как видно из данных, представленных выше, наибольшее количество выявленных случаев COVID-19 было зарегистрировано в Северо-Западном и Центральном ФО, а показатель летальности от COVID-19 был несколько выше в Сибирском и Южном ФО.

При анализе количества положительных ПЦР-тестов в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови нами не выявлено различий инфицирования в условиях дефицита и нормального уровня обеспеченности витамином D. Так, при уровне 25(OH)D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл количество положительных ПЦР-тестов составило 14,8% из 4978 тестов, выполненных при дефиците витамина D; при значениях от 20 до 30 нг/мл — 14,9% из 7542 тестов; в диапазоне 30–50 нг/мл — 15,0% из 6622 тестов, а при концентрации более 50 нг/мл — 13,9% из 4612 тестов.

Дополнительно нами было проанализировано количество положительных результатов ПЦР-теста (%)

в зависимости от региона проживания и уровня обеспеченности витамином D этих лиц. Из всех регионов только данные из Дальневосточного ФО не подлежали анализу из-за малой выборки, а в остальных регионах достоверных различий получено не было (табл. 3).

Как видно из представленных данных, от 33,6 до 51,4% больных с положительным результатом ПЦР к SARS-CoV-2 имели нормальный уровень обеспеченности витамином D, в то время как у 36,4–48,6% при показателе 25(OH)D более 30 нг/мл ПЦР тест был отрицательным. Обращает на себя внимание лишь Северо-Кавказский ФО, где отмечалось наибольшее количество лиц с положительным ПЦР-тестом, имеющих дефицит витамина D (37,6%). Однако такая пропорция с преобладанием дефицитных пациентов наблюдалась и среди лиц с отрицательным результатом. Более детальный анализ также не выявил зависимости между суммарным количеством инфицированных и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови (рис. 4).

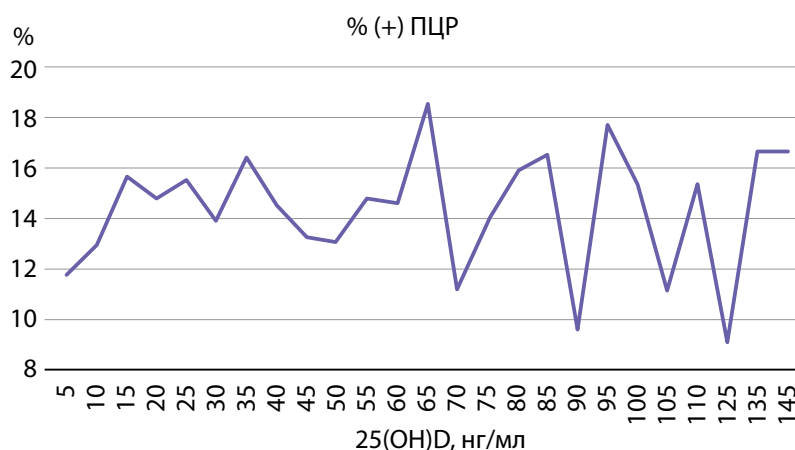


Рисунок 4. Процент положительных ПЦР-тестов при различном уровне 25(OH)D в сыворотке крови.

Таким образом, результаты проведенного исследования еще раз подтвердили высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D у жителей различных регионов и не выявили зависимости между инфицированностью COVID-19 и уровнем обеспеченности витамином D в южных, центральных и северных регионах РФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, в настоящее время представляет собой одну из важных медико-социальных проблем, с которой столкнулось человечество за последний год [21, 22]. Как известно, большинство пациентов с COVID-19 имеют благоприятный прогноз, однако у части больных инфекция может приводить к тяжелым системным поражениям, требующим госпитализации, и нередко быть сопряженной с высокой летальностью [23]. К настоящему моменту уже известны факторы, увеличивающие риск тяжести течения и смертности при COVID-19, к которым относят пожилой возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета и/или ожирения, а также сердечно-сосудистые заболевания [22, 24]. Дополнительно к этим факторам исследования последних лет показали, что низкий уровень обеспеченности витамином D может представлять собой один из модифицируемых факторов риска развития коронавирусной инфекции COVID-19, а также ухудшающих течение и прогноз заболевания [25, 26]. Увеличение числа больных ОРВИ, так же как и лиц с дефицитом витамина D от юга к северу [27], а также наличие рецепторов к витамину D и экспрессия фермента 1- α гидроксилазы, участвующей в образовании активного гормона D — кальцитриола, в клетках иммунной системы явились предпосылкой для исследования иммуномодулирующих свойств данного нутриента [11, 12]. Самые первые данные об уровне 25(OH)D крови у больных COVID-19 поступили из Китая, где была описана ассоциация между низким уровнем обеспеченности витамином D и тяжестью/исходами заболевания [28, 29]. В последующем появились работы, свидетельствующие о наличии обратной связи между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и тяжестью COVID-19, а также смертностью больных [30–32].

Анализируя данные самого крупного на сегодня исследования, проведенного в США и объединившего информацию о результатах ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и уровней обеспеченности витамином D более чем у 190 000 человек, можно видеть зависимость количества положительных результатов ПЦР-теста от показателя концентрации 25(OH)D в сыворотке крови [16]. Так, авторами установлено, что при концентрации 25(OH)D менее 20 нг/мл положительный тест на SARS-CoV-2 имели 39 120 пациентов, что составило 12,5% (95% ДИ 12,2–12,8%). Концентрация 25(OH)D 30–34 нг/мл была ассоциирована с несколько меньшим числом инфицированных: 27 870 пациентов, что соответствовало 8,1% (95% ДИ 7,8–8,4%). Наконец, при уровне 25(OH)D >55 нг/мл только 12 321 пациент имел положительный тест (5,9%; 95% ДИ 5,5–6,4%). Таким образом, исследователи продемонстрировали, что наибольшее количество инфицированных наблюдалось при концентрации 25(OH)D в крови менее 20 нг/мл, а при

значении показателя более 50 нг/мл положительный тест на SARS-CoV-2 встречался на 40% реже, чем у лиц с дефицитом витамина D.

Сопоставление с другими публикациями

В отличие от зарубежных данных результаты проведенного исследования, как и более ранние отечественные работы [4, 33], не выявили закономерностей во встречаемости недостатка и дефицита витамина D в зависимости от географического расположения региона и показали наличие одинаково низких уровней 25(OH)D во всех ФО, в которых проживали обследованные. Однако, как видно из представленных данных, в южных регионах (Южный, Приволжский, Дальневосточный и Северо-Кавказский ФО) количество лиц с дефицитом витамина D было все-таки несколько больше, чем в центральных (Центральный и Уральский ФО) и северных (Северо-Западный и Сибирский ФО) регионах, что, вероятно, связано с большей информированностью и более частым назначением профилактических доз колекальциферола в более удаленных от экватора районах. В то же время было установлено, что дефицит витамина D чаще встречался среди лиц старше 75 лет, а нормальный уровень обеспеченности витамином D был характерен для половины лиц моложе 18 лет, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [1–3]. Однако отсутствие информации о приеме препаратов витамина D не позволяет нам уточнить наличие недостаточного или нормального уровня обеспеченности данным нутриентом в зависимости от приема колекальциферола.

Клиническая значимость результатов

Анализ данных об инфицированности COVID-19 среди жителей восьми ФО на основании результатов ПЦР-тестов одной из крупнейших сетевых лабораторий (ООО «НПФ «ХЕЛИКС») показал отсутствие различий в значениях количества позитивных тестов на SARS-CoV-2 во всех регионах. В связи с малым количеством положительных тестов у жителей Дальневосточного региона с известным уровнем обеспеченности витамином D на период 31.10.2020 г. мы не можем в полной мере судить о вкладе дефицита витамина D в инфицированность COVID-19 на Дальнем Востоке. Однако, как видно из представленных данных по другим регионам, включая южные, мы не выявили зависимости количества позитивных тестов на SARS-CoV-2 от уровня 25(OH)D крови. Таким образом, в отличие от данных, опубликованных H.W. Kaufman и соавт., инфицированность COVID-19 в РФ не ассоциирована с уровнем обеспеченности витамином D, хотя дефицит этого важного для здоровья нутриента сохраняется во всех регионах и более часто диагностируется у лиц старше 75 лет. Учитывая факторы риска развития и течения коронавирусной инфекции, представляется чрезвычайно важным уделять большее внимание вопросам профилактики и лечения, особенно у этой возрастной группы.

Ограничения исследования

Отсутствие информации о приеме, дозах и длительности приема препаратов витамина D. Отсутствие данных о наличии заболеваний, включая патологию желудочно-кишечного тракта, почек, которые могли повлиять на значения 25(OH)D у изучаемой популяции.

Направления дальнейших исследований

В планах проведение интервенционных исследований для оценки вклада терапии стандартными и насыщенными дозами колекальциферола в профилактику инфицирования SARS-CoV-2 медицинских работников, работающих в «красной» зоне, а также в снижение тяжести и летальности больных COVID-19 при добавлении к стандартной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования еще раз подтвердили высокую распространенность недостатка и дефицита витамина D в РФ, сохраняющуюся в период пандемии новой коронавирусной инфекции и наиболее часто представленную в группах лиц старше 75 лет. Однако нами не была выявлена зависимость между уровнем обеспеченности витамином D и числом положительных ПЦР-тестов к SARS-CoV-2 ни в одном из регионов проживания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание МЗ РФ. Рег №: 121031100284-7.

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

Участие авторов. Каронова Т.Л. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; написание статьи или внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Андреева А.Т. — существенный вклад в концепцию исследования, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Головатюк К.А. — существенный вклад в получение данных, написание статьи; Быкова Е.С. — существенный вклад в получение данных, написание статьи; Скибо И.И. — существенный вклад в концепцию исследования, получение данных, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Гринева Е.Н. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шляхто Е.В. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. ООО «НПФ «ХЕЛИКС» за предоставленные данные. Пантелеевой Ольге Игоревне, специалисту по медицинской статистике; e-mail: oipanteleeva@mail.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cashman KD, Van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr*. 2017;8(6):947-957. doi:10.3945/an.117.015578.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033-1044. doi: https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23-45. doi: https://doi.org/10.1017/S0007114513001840.
- Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — №3. — С. 3–7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk *Osteoporoz i osteopatii*. 2013;3:3-7 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/osteo201333
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я., и др. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования // *Медицинский совет*. — 2021. — №7. — С. 21–31. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaja LJ, et al. Analiz faktorov riska deficita vitamina D po rezul'tatam pervogo jetapa rossijskogo neintervencionnogo registrovogo issledovanija. *Medicinskij sovet*. 2021;(7):21-31 (In Russ.)]. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-109-118
- Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Андреева А.Т., и др. Эндокринная система, витамин-гормон D и COVID-19 // *Терапия*. — 2020. — №8. — С. 152–159. [Karonova TL, Golovatyuk KA, Andreeva AT, Vashukova MA, et al. Jendokrinnaja Sistema, vitamin-gormon D i COVID-19. *Terapija*. 2020;8:152-159. (In Russ.)]. doi: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.8.XX-XX
- Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Васькова М.А. Уровень 25(OH) D в сыворотке крови у больных COVID-19 // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — №3. [Karonova TL, Andreeva AT, Vashukova MA. Uroven' 25(OH)D v syvorotke krovi u bol'nyh COVID-19. *Zhurnal infekologii*. 2020;12(3). (In Russ.)]. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27
- Каронова Т.Л., Васькова М.А., Гусев Д.А., и др. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19 // *Артериальная гипертензия*. — 2020. — Т. 26. — №3. — С. 295–303. [Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, et al. Vitamin D kak faktor povysheniya immuniteta i snizheniya riska razvitiya ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i COVID-19. *Arterial'naja gipertenzija*. 2020;26(3):295-303. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: https://doi.org/10.3390/nu12040988.
- Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. [Internet]. National library of medicine. [updated 2021 May 1; cited 2021 May 1]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
- Hewison M, Freeman L, Hughes S, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382-5390. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382.
- Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384-90. doi: https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-1773. doi: https://doi.org/10.1126/science.1123933.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. 2009;82(7):4289-4295. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736.
- Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczuk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225-235. doi: https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359.
- Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239252. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252.

17. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19-A Prospective Analysis from the CovLD Registry. *Nutrients*. 2020;12(9):2775. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12092775>.
18. Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3799. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12123799>.
19. rosstat.gov.ru [интернет]. Федеральная служба государственной статистики [доступ от 25.02.2021]. Доступно по ссылке <https://rosstat.gov.ru>.
20. стопкоронавирус.рф [интернет]. Коронавирус COVID-19: официальная информация. [доступ от 25.02.2021]. Доступно по ссылке <https://стопкоронавирус.рф>.
21. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
22. Временные методические рекомендации: диагностика, профилактика коронавирусной новой лечение и инфекции COVID-19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 11 версия (07.05.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii: diagnostika, profilaktika koronavirusnoj novoj lechenie i infekcii COVID-19. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. 11 versiya (07.05.2021). (In Russ.)].
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
24. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-1355. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
25. Pham H, Rahman A, Majidi A, et al. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16173020>.
26. Zhou J, Du J, Huang L, et al. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza a in infants: a multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):749-754. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001890>.
27. Kroll MH, Bi C, Garber CC, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118108. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118108>.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
29. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
30. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-771. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>.
31. Macaya F, Paeres CE, Valls A, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutricion Hospitalaria*. 2020;37(5):1039-1042. doi: <https://doi.org/10.20960/nh.03193>.
32. Ye K, Tang F, Liao X, et al. Does serum vitamin D level affect COVID-19 infection and its severity? A case-control study. *J Am Coll Nutr*. 2020;13:1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1826005>.
33. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатия*. — 2018. — №3. — С. 15-20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporoz i osteopatii*. 2018;3:15-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10038>.

Рукопись получена: 20.09.2021. Одобрена к публикации: 06.10.2021. Опубликовано online: 30.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor]; адрес: Россия, 194021, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 [address: 194021, 15 Parkhomenko Avenue, Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; eLibrary SPIN: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Андреева Алёна Тимуровна [Alena T. Andreeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>; eLibrary SPIN: 6051-7214; e-mail: arabicaa@gmail.com

Головатюк Ксения Андреевна [Ksenia A. Golovatuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>; eLibrary SPIN: 1199-1978; e-mail: ksgolovatiuk@gmail.com

Быкова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Bykova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9342-507X>; eLibrary SPIN: 3537-8484; e-mail: bykova160718@gmail.com

Скибо Ирина Ивановна [Irina I. Skibo]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2418-6471>; eLibrary SPIN: 5928-0616; e-mail: skibo@helix.ru

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>; eLibrary SPIN: 2703-084; e-mail: grineva_e@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., академик РАН, профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; eLibrary SPIN: 6679-7621; e-mail: shlyakhto_ev@almazovcentre.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., Быкова Е.С., Скибо И.И., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>

TO CITE THIS ARTICLE:

Karonova TL, Andreeva AT, Golovatuk KA, Bykova ES, Skibo II, Shlyakhto EV. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>

ПРОЛАКТОЛИБЕРИН УВЕЛИЧИВАЕТ ТРЕВОЖНОСТЬ КРЫС



© Д.А. Жуков^{1*}, А.Г. Марков², Е.П. Виноградова²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Биологический факультет СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Пролактилиберин, или пролактин-рилизинг-гормон (Прл-РГ), помимо стимуляции выработки пролактина, взаимодействует с различными отделами ЦНС, участвуя в реализации многих функций, отражающихся в поведении.

ЦЕЛЬ. Поскольку в литературе нет данных о связи Прл-РГ с тревожностью, целью данной работы явилось изучение влияния Прл-РГ на тревожность белых крыс Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Тревожность оценивали в двух тестах. В приподнятом крестообразном лабиринте регистрировали время, проводимое в открытых рукавах и количество реакций свешивания. В тесте социального предпочтения регистрировали время, проводимое возле чужака, возле знакомой особи и на нейтральной территории.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Введение Прл-РГ в дозе 10^{-10} М объемом 10 мкл в каждую ноздрю уменьшало время, проводимое животными в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, и количество реакций свешивания. Для тестирования социального взаимодействия животных предварительно отбирали по высокому либо низкому уровням тревожности в тесте с приподнятым крестообразным лабиринтом. У крыс с изначально низким уровнем тревожности Прл-РГ уменьшал время, проводимое рядом с незнакомцем, что указывает на повышение уровня тревожности. Поведение крыс с изначально высоким уровнем тревоги не менялось после введения Прл-РГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что интраназальное введение Прл-РГ увеличивает тревожность крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактилиберин; интраназальное введение; тревожность; социальное предпочтение; крыса.

PROLACTIN-RELEASING PEPTIDE INCREASES RAT ANXIETY

© Dmitry A. Zhukov^{1*}, Alexandr G. Markov², Ekaterina P. Vinogradova²

¹Pavlov Institute of Physiology RAS, St-Petersburg, Russia

²Biological Faculty, SPb State University, St-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Prolactin-releasing peptide (Prl-RP), in addition to stimulating the production of prolactin, interacts with various parts of the central nervous system, participating in the implementation of many functions that are reflected in behavior.

AIM: The effect of Prl-RP on the anxiety of white Wistar rats was studied since there were no data in the literature on the relationship between Prl-RP and anxiety.

MATERIALS AND METHODS: Anxiety was assessed in two tests. In the elevated plus-maze (EPM), the time spent in the open arms and the number of edge reactions were recorded. In the social preference test, the time spent near a stranger, near a familiar individual, and in neutral territory were recorded.

RESULTS: The administration of Prl-RP at a dose of 10^{-10} M with a volume of 10 μ l in each nostril reduced the time spent by the animals in the open arms of the EPM, and the number of edge reactions. For testing the social interaction, animals were pre-selected for high or low levels of anxiety in the EPM. In rats with initially low levels of anxiety, Prl-RP reduced the time spent near a stranger, indicating an increase in anxiety levels. The behavior of rats with initially high levels of anxiety did not change after application of the Prl-RP.

CONCLUSION: The results of our experiments indicate that the intranasal administration of Prl-RP increases the anxiety of rats.

KEYWORDS: prolactin-releasing peptide; intranasal administration; anxiety; social preference; rat.

ОБОСНОВАНИЕ

Пролактолиберин (Прл-РГ) — гипоталамический нейроморфоген, выделенный из экстракта гипоталамуса крупного рогатого скота [1, 2], увеличивал синтез пролактина в клеточной линии, полученной от аденомы гипофиза крыс, и в клетках гипофиза лактирующих крыс [3]. Кроме того, инъекция Прл-РГ стимулировала уровень пролактина в плазме крови у самок крыс в проэструсе, эструсе и метаэструсе и дозозависимым образом повышала уровень пролактина в плазме крови у самцов крыс [4].

Ранее исследований связи Прл-РГ и тревожности не проводилось. Для большинства изученных нейропептидов в настоящее время показано наличие не только физиологических, но и психотропных эффектов. Но если психотропные эффекты кортиколиберина, гонадолиберина, окситоцина, вазопрессина и т.д. активно исследуются, то влияние пролактолиберина на поведение и психику в настоящее время изучено слабо — Прл-РГ считается анорексигенным (снижающим потребление пищи) нейропептидом, который в основном играет роль в регуляции потребления пищи и расхода энергии [5]. Производные Прл-РГ обладают широким терапевтическим потенциалом [6], поскольку Прл-РГ проявляет не только анорексигенные, но и нейропротекторные свойства [7] и участвует в стрессорной реакции [8].

Для врачей эти данные могут представлять интерес, поскольку медицинские препараты, как правило, имеют побочные эффекты. Часто эти эффекты связаны с изменением эмоционального фона. Именно потому, что Прл-РГ и его синтетические аналоги обладают терапевтическим потенциалом, важно учитывать возможное влияние Прл-РГ на эмоциональную сферу, изучению чего и посвящена данная работа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе мы исследовали влияние интраназального введения крысам Прл-РГ на тревожность — обязательный компонент стрессорной реакции организма и на реакцию социального предпочтения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 116 самцах крыс Вистар со средней массой 160 г в возрасте 2 мес на момент начала эксперимента в трех независимых сериях. Животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к пище (сухой комбикорм для грызунов) и воде, по 5 особей в клетке. Перед началом эксперимента животных в течение 14 дней ежедневно по 5 мин подвергали процедуре хэндлинга для предотвращения стрессорной реакции на взятие в руки в период проведения экспериментов [9].

Для оценки тревожности животных тестировали во всех сериях экспериментов в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Тревожность, определяемая по данной методике, отражает естественный страх высоты и открытых пространств у грызунов. Уровень тревожности определяется обратно пропорционально времени, проводимому в открытых рукавах.

Время тестирования составляло 5 мин. После тестирования каждой крысы лабиринт протирали раствором

перекиси водорода для уничтожения запаха предыдущего животного. Тестирование проводили с 13 до 17 ч.

На первом этапе эксперимента в трех сериях изучали влияние Прл-РГ на уровень тревожности белых крыс в тесте ПКЛ с использованием различных концентраций.

Животным группы контроля ($n=42$) за 15 мин до теста ПКЛ вводили физиологический раствор (0,9% NaCl) по 10 мкл в каждую ноздрю. Животным из опытной группы интраназально вводили Прл-РГ (Prolactin-releasing Peptide, Hybio Pharmaceuticals) объемом по 10 мкл в каждую ноздрю (20 мкл на крысу) в дозе 10^{-10} моль/л ($n=29$) и в дозе 10^{-11} моль/л ($n=14$) за 15 мин до теста.

Во второй серии экспериментов ($n=31$), через неделю после тестирования в ПКЛ, поведение животных исследовали в тесте «социальное предпочтение».

На ограниченном стенками (высота 35 см) квадратном поле (90×90×70 см) в противоположных углах размещали маленькие клетки, в которых помещали крыс. Клетки были изготовлены из пластмассовых решеток (18×18×18 см), что обеспечивало в ходе эксперимента визуальный, обонятельный и тактильный контакты между животными, но предотвращало агонистические взаимодействия. Подробнее методика описана ранее (Виноградова и др., 2009) [9].

Исследуемых животных делили на две группы. Первой группе (опыт) вводили Прл-РГ по 10 мкл в концентрации 10^{-10} М в каждую ноздрю (20 мкл на крысу) за 15 мин до теста. Второй группе, контрольным животным, вводили 0,9% NaCl (20 мкл на крысу). В одну клетку помещали крысу-чужака — животное, которое ранее ни разу не имело никаких социальных контактов с исследуемым животным, в другую — крысу из той же жилой клетки, что и тестируемое животное. Исследование проводили в светлое время суток с 13 до 16 ч, длительность теста — 5 мин. Тестируемое животное помещали в центр поля. Учитывалось время нахождения крысы на площади рядом с каждой из клеток (10% от общей свободной площади) и на нейтральном пространстве (80%). Все эксперименты снимались на видеокамеру.

Видеозапись поведения животных проводили на веб-камеру Logitech Webcam (Switzerland).

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических методов статистики: критерия U Манна-Уитни в программе SPSS-17. За уровень статистической значимости принято значение $p<0,05$.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование было проведено в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) [10]; Приказом МЗ РФ №119 Н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики», Principles of Good Laboratory Practice (OECD, ENV/MC/CUEM (98) 17, 1997); ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD); со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 22.10.14). Были предприняты надлежащие меры по соблюдению биоэтических норм сокращения количества исследуемых животных. На проведение экспериментов было получено разрешение этического комитета в области исследований на животных Санкт-Петербургского государственного университета.

Таблица 1. Показатели поведения в приподнятом крестообразном лабиринте

	Контроль NaCl (n=28)	Пролактолиберин 10 ⁻¹⁰ М n=29	Контроль NaCl n=14	Пролактолиберин 10 ⁻¹¹ М n=14
Время в открытых рукавах, с	48,7±7,4	28,2±6,2*	45±5,2	43±6,3#
Количество свешиваний	4,5±0,9	1,9±0,2*	5,8±1,1	6,3±1,2#
Количество стоек	6,8±0,9	6,1±1,1	7,1±1,1	7,2±1,1
Двигательная активность, см	282±21,2	253±28,3	272±22,8	261±30,2
Акты груминга	2,8±0,5	3,5±0,4	3,2±0,9	5,8±1,2

Примечание. * — $p < 0,05$, сравнение показателей между группами «опыт» и «контроль»; # — $p < 0,05$, сравнение показателей животных между группами «опыт 1» (концентрация 10⁻¹⁰ М) и «опыт 2» (10⁻¹¹ М) (критерий Манна–Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Введение Прл-РГ в концентрации 10⁻¹⁰ ммоль приводило к тому, что крысы проводили меньше времени в открытых рукавах лабиринта, демонстрировали меньшее количество свешиваний и заходов в открытые рукава, чем животные контрольной группы, что свидетельствует о более высоком уровне тревожности у них (табл. 1). Достоверных различий по двигательной активности, количеству стоек, частоте и длительности груминга между отдельными группами не выявлено. Введение Прл-РГ в концентрации 10⁻¹¹ ммоль не оказывало влияния ни на один из оцениваемых параметров поведения в ПКЛ.

В тесте социального предпочтения средние значения времени, проведенного со «своим» или «чужим» у животных, которым вводили Прл-РГ, достоверно не отличались от данных, полученных в группе контроля (табл. 2). Однако оказалось, что эффект Прл-РГ зависит от исходного уровня тревожности, который был определен в первой серии экспериментов (см. табл. 1). Если выделить две группы животных — низко- и высокотренируемых, их реакция на Прл-РГ различна.

После введения Прл-РГ в концентрации 10⁻¹⁰ ммоль крысы с исходно высоким уровнем тревожности (среднее время пребывания в открытых рукавах ПКЛ 25±8 с)

не демонстрировали достоверно значимого предпочтения к знакомому или незнакомому животному, т.е. у высокотренируемых особей введение Прл-РГ не влияло на предпочтение «знакомца» или «незнакомца» (табл. 3).

Низкотренируемые крысы (среднее время пребывания в открытых рукавах ПКЛ 146±21 с) проводили больше времени рядом с незнакомой особью, чем со знакомой. Эти данные совпадают с ранее полученными результатами (Виноградова, Лукина, Жуков, 2009) [9].

После введения Прл-РГ низкотренируемые животные меньше времени проводили с чужаком, чем животные из контрольной группы (см. табл. 3), т.е. они демонстрировали предпочтение поведения, сходного с поведением высокотренируемых животных группы «контроль».

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее важным результатом данного исследования является то, что интраназальное введение Прл-РГ в наномолярной концентрации приводит к увеличению уровня тревожности, но не оказывает влияния на двигательную активность у крыс. Это указывает на анксиогенный, а не седативный эффект Прл-РГ.

Вероятно, влияние введения Прл-РГ на социальное предпочтение связано именно с изменением уровня тревоги.

Таблица 2. Социальное предпочтение в тесте «свой-чужой». Среднее время, проводимое крысами на разных участках экспериментальной камеры

	Время, проводимое со «своим», с	Время, проводимое с «чужим», с	Время, проводимое на нейтральной территории, с
Контроль (n=15)	77,9±20,6	143,3±29,7	78,5±11,0
Прл-РГ 10 ⁻¹⁰ М (n=16)	117±20,7	83,3±23,3	100,6±14

Таблица 3. Социальное предпочтение низко- и высокотренируемых крыс в тесте «свой-чужой». Среднее время, проводимое крысами на разных участках экспериментальной камеры.

	Высокотренируемые (n=12)			Низкотренируемые (n=13)		
	свой	чужой	нейтр.	свой	чужой	нейтр.
Контроль	110±32	100±28,8	90±27	84±18	167±26,7#	49±7,7
Прл-РГ 10 ⁻¹⁰ М	104±27	89±39	107±24	131±35	78±27,0 *	91±21

Примечание. * — $p < 0,05$, сравнение показателей между группами «опыт» и «контроль»; # — $p < 0,05$, сравнение показателей между временем, проводимым рядом со своим и чужим (критерий Манна–Уитни).

В контроле животные с врожденной низкой тревожностью предпочитали общество незнакомца, а животные с врожденной высокой тревожностью, наоборот, — знакомой особи [9]. Это различие связано, вероятно, с балансом мотиваций. В новой обстановке у крысы происходит столкновение двух мотиваций: самосохранения и исследовательской. Можно предположить, что у крыс с высокой базальной тревожностью мотивация самосохранения сильнее исследовательской мотивации, поэтому они предпочитают находиться рядом с животным из своей клетки. У крыс с низким уровнем тревожности менее выражена неофобия, и они на этом фоне могут позволить себе проявить интерес к незнакомому животному, т. е. исследовательскую активность.

Центральные механизмы психотропных эффектов Прл-РГ изучены слабо, но показана возможность взаимодействия Прл-РГ со структурами ЦНС, регулирующими эмоции и стрессорный ответ [6, 11]. Клеточные тела, окруженные иммунореактивной меткой, обнаружены, помимо гипоталамуса, в ядре одиночного тракта и вентромедиальном продолговатом мозге [12]. Метка в нервных проекциях присутствует в гипоталамусе, а также и в таламических ядрах, в миндалине и в конечной пластинке продолговатого мозга [12]. мРНК Прл-РГ экспрессируется в ядре одиночного тракта ствола мозга в несколько меньшей степени — в дорзомедиальном ядре гипоталамуса и в вентролатеральном ретикулярном ядре таламуса [12, 13].

Рецептор, обладающий высоким сродством к Прл-РГ, назван GPR10 (связанный с G-белком 10) [2]. мРНК GPR10 экспрессируется в нескольких отделах мозга крысы, в первую очередь в таламусе, гипоталамусе и в *area postrema* [12, 14]. Рецептор GPR10 найден и в парабрахмальном ядре, и в прилежащем ядре [1], структурах ноцицептивной системы, а также в гиппокампе [15], участвующем в реализации многочисленных функций, в том числе и стрессорного ответа организма.

Несомненно участие Прл-РГ в стрессорной реакции [8, 16]. Нейроны срединного возвышения, продуцирующие Прл-РГ, активируются при электро-болевым

раздражении [17]. Мыши с нокаутным геном Прл-РГ реагируют на иммобилизационный стресс иначе, чем контрольные животные: у нокаутов повышено содержание глюкозы и кортикостерона в крови [18]. Прл-РГ-ергические нейроны ядра одиночного тракта активируются стрессорными стимулами [19]. Внутривенное введение Прл-РГ увеличивает концентрацию кортикостерона и окситоцина в крови, а введение антагониста Прл-РГ препятствует стрессорной активации паравентрикулярного ядра гипоталамуса и уменьшает выделение окситоцина в кровь [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, наше исследование впервые показало, что Прл-РГ участвует и в эмоциональном компоненте стрессорной реакции: интраназальное введение Прл-РГ увеличивает тревожность крыс, что проявляется в избегании открытых рукавов ПКЛ и в снижении интереса к незнакомым особям в тесте социального предпочтения. Механизмы этих эффектов, а также возможная роль Прл-РГ в формировании тревожных и депрессивных расстройств требуют дальнейшего изучения, но уже сейчас очевидны возможности создания новых противотревожных препаратов на основе производных Прл-РГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Плановая НИР Института физиологии им. И.П. Павлова РАН по теме 63.1.

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

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

Благодарности. Мы благодарим П.В. Волчека за техническую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Welch SK, O'Hara BF, Kildu TS, Heller HC. Sequence and tissue distribution of a candidate G-coupled receptor cloned from rat hypothalamus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;209(2):606-613. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1543>
2. Dodd GT, Luckman SM. Physiological Roles of GPR10 and PrRP Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:20. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00020>
3. Hinuma S, Habata Y, Fujii R, et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature*. 1998;393(6682):272-276. doi: <https://doi.org/10.1038/30515>. Erratum in: *Nature*. 1998;394(6690):302.
4. Matsumoto H, Noguchi J, Horikoshi Y, et al. Stimulation of prolactin release by prolactin-releasing peptide in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;259(2):321-324. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0789>
5. Takayanagi Y, Matsumoto H, Nakata M, et al. Endogenous prolactin-releasing peptide regulates food intake in rodents. *J Clin Invest.* 2008;118(12):4014-4024. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI34682>. Erratum in: *J Clin Invest.* 2009;119(2):422.
6. Pražienková V, Popelová A, Kuneš J, Maletínská L. Prolactin-releasing peptide: Physiological and pharmacological properties. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5297. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215297>
7. Holubová M, Hrubá L, Popelová A, et al. Liraglutide and a lipidized analog of prolactin-releasing peptide show neuroprotective effects in a mouse model of β -amyloid pathology. *Neuropharmacology*. 2019;144:377-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.002>
8. Maniscalco JW, Rinaman L. Interoceptive modulation of neuroendocrine, emotional, and hypophagic responses to stress. *Physiol Behav.* 2017;176:195-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.027>
9. Виноградова Е.П., Жуков Д.А., Лукина Е.А. Социальные предпочтения у белых крыс с высоким и низким уровнем тревожности // *Журнал высшей нервной деятельности*. — 2010. — Т. 60. — №1. — С. 39-45. [Vinogradova EP, Lukina EA, Zhukov DA. Social preference of white rats with high and low anxiety. *Zh Vyssh Nerv Deiat.* 2010;60(1):74-79. (In Russ.)].
10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. *European Treaty Series*. 1986;123:1-11. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>
11. Norris DO, Carr JA. Organization of the mammalian hypothalamus-pituitary axes. In: DO Norris, JA Carr, editors. *Vertebrate Endocrinology (Sixth Edition)*, Academic Press; 2021. P. 91-150. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820093-3.00004-6>.

12. Roland BL, Sutton SW, Wilson SJ, et al. Anatomical distribution of prolactin-releasing peptide and its receptor suggests additional functions in the central nervous system and periphery. *Endocrinology*. 1999;140(12):5736-5745. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.140.12.7211>
13. Morales T, Hinuma S, Sawchenko PE. Prolactin-releasing peptide is expressed in afferents to the endocrine hypothalamus, but not in neurosecretory neurones. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(2):131-140. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2000.00428.x>
14. Ibata Y, Iijima N, Kataoka Y, et al. Morphological survey of prolactin-releasing peptide and its receptor with special reference to their functional roles in the brain. *Neurosci Res*. 2000;38(3):223-230. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(00\)00182-6](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(00)00182-6)
15. Špolcová A, Mikulášková B, Holubová M, et al. Anorexigenic lipopeptides ameliorate central insulin signaling and attenuate tau phosphorylation in hippocampi of mice with monosodium glutamate-induced obesity. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(3):823-835. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-143150>
16. Maniscalco JW, Rinaman L. Interoceptive modulation of neuroendocrine, emotional, and hypophagic responses to stress. *Physiol Behav*. 2017;176:195-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.027>
17. Morales T, Sawchenko PE. Brainstem prolactin-releasing peptide neurons are sensitive to stress and lactation. *Neuroscience*. 2003;121(3):771-778. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00522-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00522-0)
18. Mochiduki A, Takeda T, Kaga S, Inoue K. Stress response of prolactin-releasing peptide knockout mice as to glucocorticoid secretion. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(6):576-584. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.01993.x>
19. Card JP, Johnson AL, Llewellyn-Smith IJ, et al. GLP-1 neurons form a local synaptic circuit within the rodent nucleus of the solitary tract. *J Comp Neurol*. 2018;526(14):2149-2164. doi: <https://doi.org/10.1002/cne.24482>
20. Zhu LL, Onaka T. Facilitative role of prolactin-releasing peptide neurons in oxytocin cell activation after conditioned-fear stimuli. *Neuroscience*. 2003;118(4):1045-1053. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00059-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00059-9)

Рукопись получена: 17.06.2021. Одобрена к публикации: 09.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Жуков Дмитрий Анатольевич**, д.б.н., доцент [Dmitry A. Zhukov, PhD]; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6 [address: 6 Makarova, 199034, St-Petersburg, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5716-0027>; eLibrary SPIN: 1416-0551; e-mail: dazhukov0@gmail.com

Виноградова Екатерина Павловна, к.б.н., доцент [Ekaterina P. Vinogradova, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2275-4084>; eLibrary SPIN: 4899-1537; e-mail: e.vinogradova@spbu.ru

Марков Александр Георгиевич, д.б.н., профессор [Alexander G. Markov, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2867-044X>; eLibrary SPIN: 4985-0808; e-mail: a.markov@spbu.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Жуков Д.А., Марков А.Г., Виноградова Е.П. Пролактолиберин увеличивает тревожность крыс // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 29-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12770>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhukov DA, Markov AG, Vinogradova EP. Prolactin-releasing peptide increases rat anxiety. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):29-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl1270>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОНКОПАТОЛОГИЯ: СИСТЕМА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА



© Е.М. Франциянц, Е.И. Сурикова, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, Е.А. Шейко*, М.И. Морозова, И.М. Котиева

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

Сахарный диабет и злокачественные опухоли — одни из самых частых и сложных заболеваний. Эпидемиологические исследования показали наличие сильной взаимосвязи между этими патологиями. Причинность этой связи до сих пор однозначно не установлена, но предложен ряд вероятных биологических механизмов, объясняющих ее через эффекты гипергликемии, гиперинсулинемии на процесс онкогенеза. Важную роль при этом играет ось инсулиноподобных факторов роста, их рецепторов и связывающих белков (IGF/IGFR/IGFBP). В обзоре приведены данные о структурных элементах сигнальной оси инсулин/IGF/IGFR/IGFBP и их внутренних взаимосвязях при сахарном диабете и при развитии злокачественных опухолей. Значительные изменения в оси, происходящие при формировании диабетической среды, подготавливают фон, который при определенных условиях может обусловить стимуляцию или ингибирование развития опухоли. Рассмотренная сигнальная система, играя значительную роль в физиологии нормальных клеток, зачастую функционирует как решающий фактор выживания опухолевых клеток, обеспечивая тонкую контекстно-зависимую регуляцию многих клеточных процессов, связанных с онкогенезом. Однако, несмотря на многолетние глубокие исследования патогенеза сахарного диабета и злокачественных опухолей, молекулярные механизмы взаимосвязи этих патологий еще в значительной степени неясны, а внутренняя неоднородность патологий усложняет проведение исследований и интерпретацию результатов, оставляя множество вопросов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; онкопатология; злокачественные опухоли; система инсулиноподобных факторов роста.

DIABETES MELLITUS AND CANCER: A SYSTEM OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS

© Elena M. Frantsiyants, Ekaterina I. Surikova, Irina V. Kaplieva, Valeriya A. Bandovkina, Irina V. Neskubina, Elena A. Sheiko*, Maria I. Morozova, Inga M. Kotieva

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Diabetes mellitus and malignant tumors are among the most common and complex diseases. Epidemiological studies have shown a strong relationship between these pathologies. The causality of this relationship has not yet been unambiguously established, but a number of probable biological mechanisms have been proposed to explain it through the effects of hyperglycemia, hyperinsulinemia on the process of oncogenesis. An important role in this is played by the axis of insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins (IGF / IGFR / IGFBP). The review provides data on the structural elements of the insulin / IGF / IGFR / IGFBP signaling axis and their internal relationships in diabetes mellitus and in the development of malignant tumors. Significant changes in the axis that occur during the formation of the diabetic environment prepare the background, which, under certain conditions, can lead to the stimulation or inhibition of tumor development. The considered signaling system, playing a significant role in the physiology of normal cells, often functions as a decisive factor in the survival of tumor cells, providing fine context-dependent regulation of many cellular processes associated with oncogenesis. However, despite many years of in-depth studies of the pathogenesis of diabetes mellitus and malignant tumors, the molecular mechanisms of the relationship between these pathologies are still largely unclear, and the internal heterogeneity of pathologies complicates research and interpretation of the results, leaving many questions.

KEYWORDS: diabetes mellitus; oncopathology; malignant tumors; insulin-like growth factors system.

ВВЕДЕНИЕ

Онкологическая патология и сахарный диабет входят в ряд наиболее распространенных патологий человека, заболеваемость которыми увеличивается год от года. В мире сахарным диабетом (СД) страдают 463 млн человек в возрасте 20–79 лет, еще около 232 млн человек не знают, что у них есть это заболевание, поэтому не получают соответствующего лечения и подвергаются высокому риску развития осложнений, связанных с диабетом. Почти 374 млн человек име-

ют нарушение толерантности к глюкозе [1]. В Российской Федерации общая численность пациентов с СД на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), при этом доля невыявленного СД2 в РФ в среднем составляет 54% [2]. При анализе данных федерального регистра СД выявлены наиболее важные тенденции — сохранение стабильного роста распространенности СД в РФ при подавляющем большинстве пациентов с СД2, что подтверждает глобальные мировые тенденции увеличения доли СД2 среди общего количества пациентов с СД [2].

Наряду с ростом СД во всем мире наблюдается аналогичная устойчивая тенденция роста онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. в мире было зарегистрировано 18,1 млн случаев рака, а к 2040 г. эксперты прогнозируют рост заболеваемости до 29,5 млн случаев за год [3]. В России ежегодно регистрируется в среднем более 600 тыс. новых случаев онкопатологии, что составило в 2019 г. почти 4 млн человек (2,7% населения РФ) [4]. В России, как и во всем мире, онкологические заболевания, наряду с сердечно-сосудистыми, продолжают лидировать в списке болезней с высоким уровнем смертности: в 2020 г. в мире от онкопатологии умерли почти 10 млн человек [5], в России ежегодно умирают от онкологии в среднем около 300 тыс. человек, доля смертности от злокачественных новообразований в 2019 г. составила 16,4% [4].

Увеличение в целом выживаемости онкологических больных, связанное с повышением эффективности лечения в последнее десятилетие, привело к увеличению доли пациентов, живущих с двумя и более сопутствующими хроническими заболеваниями, среди которых СД является одним из самых распространенных. В связи с этим растет интерес к состоянию мультиморбидности, т.к. оно связано с худшими клиническими исходами, увеличенной смертностью, более высокими затратами на здравоохранение, при этом большинство пациентов с мультиморбидными состояниями находятся в трудоспособном возрасте [6, 7].

Согласно данным о распространенности СД и рака, полученным из опубликованных метаанализов, в 2012 г. СД мог быть причиной примерно 280 100 (2,0%) случаев рака во всем мире [8]. У пациентов с СД заболеваемость раком в целом на 15–30% выше, чем у людей без диабета, и зависит от локализации опухоли [9, 10].

Повышенный уровень глюкозы в крови, как было установлено, оказывает стимулирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток [11]. Обнаружена сильная корреляция между СД и канцерогенезом. Однако учитывая, что соотношение между СД 2 и 1 типа 10:1 и онкопатология в основном характерна для пожилых людей (среди которых СД 1 типа встречается значительно реже), можно предположить, что большинство опухолей наблюдается у пациентов с СД 2 типа (СД2), а связь между СД2 и онкопатологией сильнее по сравнению с СД 1 типа [8, 12].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что люди с СД обоих типов имеют значительно более высокий риск развития некоторых форм рака (печени, поджелудочной железы, эндометрия, толстой и прямой кишки, молочной железы, мочевого пузыря) [13]. Во многих исследованиях сообщается, что при СД2 прежде всего значительно увеличивается риск заболевания раком поджелудочной железы — до 80% [14–16]. Причем обнаружено, что при меньшей длительности СД2 (менее 4–5 лет) риск злокачественного новообразования поджелудочной железы на 50% больше, чем у людей с большей длительностью диабета [14]. В исследовании P.J. Hardefeldt и соавт. выявлен значительно больший риск рака молочной железы (РМЖ) у женщин с СД2, что поддерживает гипотезу о том, что СД является независимым фактором риска РМЖ [17]. При этом результаты о повышенном риске рака грудной железы

у мужчин с СД не достигли уровня статистической значимости [17]. В ряде исследований была показана связь между риском СД и раком яичников, колоректальным раком, раком печени, почек [18–21]. В работе X. Wang и соавт. продемонстрирована взаимосвязь между СД и развитием и прогнозом опухолей головы и шеи [22]. Были выявлены половые особенности риска возникновения злокачественных опухолей у пациентов с СД [20, 23]. Более того, была показана связь диабета и предиабета с повышенным риском смерти от рака, особенно от рака печени [10, 24–26].

В исследовании X.H. Zhou и соавт. было установлено, что с увеличением концентрации глюкозы линейно возрастала смертность от злокачественных опухолей всех исследованных локализаций — рака желудка, прямой кишки, поджелудочной железы, печени, причем также имелись половые особенности [24]. Кроме того, данные ряда исследований показывают, что некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения гипергликемии, связаны либо с повышенным, либо с пониженным риском развития злокачественных опухолей, особенно в популяции, уже подверженной онкологическому риску [15, 27].

В то же время имеются исследования, в которых связь между СД и повышенным риском злокачественных новообразований не подтверждается. Например, в работах Z.F. Miao и соавт., J. Zheng и соавт. не обнаружено увеличения риска рака желудка среди пациентов с предиабетом или СД [28, 29]. В крупнейшем исследовании C.T. Rentsch и соавт. по изучению связи между заболеваемостью раком (16 локализаций) и уровнем гликозилированного гемоглобина с поправкой на широкий спектр факторов (демографических, социальных, клинических) не удалось выявить какой-либо независимой положительной связи между изучаемыми показателями за исключением рака поджелудочной железы. При этом неожиданно была показана обратная связь между уровнем гликозилированного гемоглобина и пременопаузальным РМЖ. На основании этих результатов авторы сомневаются в возможности прямой связи гипергликемии и риска злокачественных новообразований [30].

Таким образом, результаты большого числа исследований свидетельствуют о сложном характере связи между СД и риском развития злокачественных опухолей, зависящим от пола пациента, локализации, а значит, и биологических особенностей опухоли. Повышению смертности пациентов с СД и онкопатологией могут способствовать как общие факторы риска (возраст, пол, масса тела, диета, физическая активность, курение, алкоголь) и факторы, связанные с лечением СД, так и потенциальные биологические механизмы, которые пока изучены не полностью. Обе эти патологии относят к полиэтиологичным заболеваниям человека, в основе которых лежат как генетические изменения, так и нарушение функционирования регуляторной гормонально-метаболической сети организма [27]. В настоящий момент гипергликемия, гиперинсулинемия, воспаление и дисбаланс в системе половых гормонов являются основными гипотезами о возможных биологических механизмах, связывающих СД и онкопатологию [10, 31, 32].

Гипергликемия является основным характерным признаком всей группы метаболических заболеваний СД.

При СД 1 типа (5–10% всех пациентов) гипергликемия обусловлена абсолютным дефицитом секреции эндогенного инсулина и абсолютной необходимостью введения экзогенного инсулина, что приводит к значительно более высокому уровню циркулирующего в крови инсулина, чем эндогенная его секреция. При СД2 (90–95% всех пациентов) гипергликемия из-за инсулинорезистентности периферических тканей сосуществует в течение длительного времени с гиперинсулинемией. В результате возникает дисбаланс регуляции в системе «глюкоза-инсулин-инсулиноподобные факторы роста (IGFs)-их рецепторы» [32, 33].

СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ИНСУЛИНА И ОСИ IGF/IGFBP

Сигнальный путь инсулина и IGFs высококонсервативен среди многоклеточных животных. Регуляция метаболизма углеводов и поддержание физиологического уровня глюкозы в крови осуществляются прежде всего инсулином, обеспечивающим клеточное поглощение и использование глюкозы в тканях-мишенях (печень, мышцы, жировая ткань), но система IGFs также участвует в поддержании гомеостаза глюкозы и регуляции роста. В физиологических условиях гормон роста контролирует экспрессию инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в клетках печени, а также локальную секрецию IGFs. Действуя аутокринно/паракринно, эти факторы роста опосредуют глобальные эффекты гормона роста. Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF-2) экспрессируется преимущественно пренатально, играя важную роль в росте плода, при этом у взрослого человека в отличие от IGF1 экспрессия IGF2 гепатоцитами не регулируется гормоном роста [34, 35]. Дефицит IGF-1/-2 приводит к низкому росту, а избыток — к увеличению органов, наблюдаемому при акромегалии [36].

Помимо регуляции роста организма, IGFs участвуют во многих физиологических процессах, связанных с пролиферацией, дифференцировкой, выживанием, апоптозом клеток [37, 38]. Метаболические и митогенные эффекты инсулина опосредуют его связывание с рецепторами (IR) на поверхности клеток-мишеней. Потеря чувствительности клеток-мишеней к физиологическому действию инсулина (инсулинорезистентность) приводит к нарушению клеточного поглощения глюкозы с ростом ее концентрации в крови (гипергликемия) и компенсаторному увеличению продукции инсулина β -клетками поджелудочной железы в попытке восстановить гомеостаз глюкозы. Избыточное производство инсулина и сопутствующее повышение его уровня в крови формируют состояние гиперинсулинемии. Высокий уровень инсулина стимулирует синтез IGF-1 в клетках печени [37].

Инсулин и IGFs, обладающие высокой степенью гомологии, связываются на мембране клеток-мишеней с рецепторами из семейства рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые произошли от общего предкового гена и обладают высокой степенью гомологии [39]. Каждый рецептор инсулина IR представляет собой димер, существующий в двух изоформах — IR-A и IR-B. Экспрессия этих изоформ регулируется онтогенетически и тканеспецифична. Изоформа IR-A экспрессируется преимущественно в тканях эмбриона и плода, где она регулирует

рост через передачу митогенных сигналов, изоформа IR-B — преимущественно в тканях-мишенях инсулина (в печени, жировой ткани и мышцах), регулируя его метаболические эффекты. Эти изоформы IR различаются функционально, что подчеркивается аномально высоким соотношением IR-A/IR-B в мышечных клетках пациентов с миотонической дистрофией, которое, по предположению авторов исследования, отвечает за инсулинорезистентность, наблюдаемую у этих пациентов [39, 40].

Известно, что, кроме образования гомодимеров, рецепторы инсулина и IGF-1 могут образовывать гибридные рецепторы из изоформ IR-A, IR-B, IGF-1R (рецептор IGF-1), что приводит к сложной тканеспецифической регуляции метаболических и митогенных сигнальных путей инсулина и IGF [39, 41]. Сложность рассматриваемой сети добавляет множество лигандов — инсулина, IGF-1, IGF-2, способных связываться с указанными выше рецепторами и различающихся сродством к каждому димеру рецептора. В настоящее время известно, что рецептор инсулина имеет в 100 раз большее сродство к инсулину, чем к IGF-1, сродство рецептора IGF-1R к IGF-1 в 1000 раз больше, чем к инсулину, изоформа IR-A связывает с высоким сродством не только инсулин, но также IGF-2 и проинсулин [37, 41, 42]. В физиологических условиях инсулин взаимодействует в первую очередь с рецепторами IR-A, IR-B и с гибридным IR-A/IR-B, а IGF-1 — с IGF-1R и с гибридами IR/IGF-1R. IGF-2 связывается с IGF-1R, с IR-A, а также с гибридными рецепторами IGF1R/IR-A, при этом его сродство к IR-B снижено, в связи с чем IGF-2 селективен в первую очередь в отношении изоформы IR-A. Кроме этого, IGF-2 также связывается с отдельным рецептором IGF-2R, который лишен домена тирозинкиназы и функционирует как рецептор-ловушка для ингибирования IGF-2-зависимой передачи сигналов через рецепторы IR и IGF-1R [35, 39, 41].

Взаимодействие инсулина и IGFs с рецепторами IR и IGF-1R инициирует каскад реакций фосфорилирования внутриклеточных белковых и липидных элементов, приводящий к регуляции различных сигнальных путей: в физиологических условиях воздействие на рецепторы IR-B и IGF1R/IR-B регулирует метаболические, а IR-A и IGF1R/IR-A — митогенные пути, воздействие на IGF1R в зависимости от контекста регулирует метаболические или митогенные пути сигнализации, проявляет мощную антиапоптотическую активность [41, 43].

Первичными медиаторами инсулин-/IGF-зависимой регуляции метаболизма глюкозы и митогенеза в большинстве типов клеток являются белки IRS и Shc, активирующие соответственно пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и играющие важную роль в разнообразии клеточных ответов на стимуляцию IR и IGF-1R [41]. Несмотря на значительную гомологию белков семейства IRS и активацию многих сходных нижестоящих путей сигнализации, функциональные результаты передачи сигналов через IRS-1 или IRS-2 разнообразны, что подтверждено исследованиями на нокаутированных мышах [41].

Центральным событием является активация фосфатидилинозитол-3-киназой протеинкиназы B (AKT), через которую осуществляется регуляция метаболических эффектов инсулина и IGFs-регуляция поглощения глюкозы клетками для контроля ее гомеостаза, индукция

гликолиза, негативная регуляция синтеза гликогена, липогенеза, глюконеогенеза, регуляция активности рапамицинового комплекса млекопитающих 1 (mTORC1), который опосредует регуляцию липогенеза и липолиза [37, 41]. Через путь PI3K-AKT и mTORC1 реализуется и часть митогенных эффектов инсулина — дезактивация и деградация фактора транскрипции FOXO, отменяющая остановку клеточного цикла и активирующая подавление апоптоза клеток, индуцируется накопление в ядре клетки циклина D1, регулирующего фазовый переход клетки G1/S [37, 41]. В основном же митогенные эффекты (рост, пролиферация, дифференцировка, выживание клеток) опосредует активация сигнального пути RAS/MAPK/ERK. Множественные петли обратной связи и пересечения путей PI3K/AKT/mTOR и RAS/MAPK/ERK динамически регулируют сложные тканеспецифические эффекты на клеточный метаболизм и пролиферацию [37, 41]. Однако в настоящее время стало очевидным, что классическая модель активации IGF-1R/IR с последующей инициацией единого сигнального ответа через пути PI3K/AKT и RAS/MAPK/ERK, независимо от состава рецепторного димера и воздействующего лиганда, сильно упрощена. Установлено, что на последующие сигнальные ответы влияют несколько факторов — аффинность связывания лиганд-рецептор, различия в связывании нижележащих белковых субстратов с рецептором в зависимости от комбинации лиганд-рецептор, различная кинетика интернализации рецептора и его рециклинга в зависимости от задействованной комбинации лиганд-рецептор, локализация рецептора в различных мембранных доменах [44].

В организме инсулин действует исключительно как системный гормон, регулируя метаболизм, при этом IGFs действуют не только системно, но и локально — аутокринным/паракринным образом [35, 41]. Время их жизни, биодоступность в системе кровообращения и тканевой жидкости регулируется шестью типами высокоаффинных IGF-связывающих белков (IGFBP1-6), занимающих ключевое положение в регуляции передачи сигналов IGF, стабилизируя их экспрессию, ограничивая их взаимодействие с рецепторами, особенно с IR [45, 46]. В частности, более 75% IGF-I в крови циркулирует в виде тройного комплекса в связи с IGFBP-3 и кислотостабильной субъединицей, что ограничивает циркуляцию в сосудистом русле. В результате диссоциации тройного комплекса образуется бинарный комплекс IGF с IGFBP, который покидает сосудистое русло, пересекая эндотелий для взаимодействия с рецептором в ткани-мишени. Менее 1% — свободный IGF, считающийся биоактивным [35]. Важным физиологическим механизмом высвобождения связанных IGF из комплекса с IGFBP являются неконсервативные линкерные домены, содержащие сайты для специфических протеаз, которые снижают аффинность связывания IGF. Соответствующие протеазы IGFBP тканеспецифичны и регулируют локально высвобождение IGF для связывания с рецептором. Несмотря на то что члены семейства IGFBP обладают значительной гомологией (N- и C-концевые домены), каждый из них имеет уникальные структурные особенности в виде функциональных мотивов, которые позволяют выполнять различные роли. Гены белков IGFBP имеют разные способы регуляции и паттерны экспрессии [35, 46].

Исследования показывают, что IGFBP обычно связывают IGFs с равной или более высокой аффинностью, чем рецептор IGF-1R, и таким образом ингибируют передачу сигналов IGFs в тканях за счет секвестрации лигандов. Однако ряд IGFBP может усиливать действие IGFs, связываясь с протеогликанами на мембране клетки-мишени и/или компонентами внеклеточного матрикса, что приводит к локальной концентрации IGFs, его высвобождению при протеолитическом расщеплении IGFBP и связыванию IGFs с IGF-1R, усиливая передачу сигналов [35, 47]. Помимо этого, было обнаружено, что некоторые IGFBP связываются со своими собственными рецепторами или транслоцируются в ядро некоторых типов клеток, где могут выполнять IGF-независимые функции, взаимодействуя с ядерными рецепторами, модулируя транскрипцию генов, пути других факторов роста [35, 38]. Исследования потери функции на животных с нокаутом соответствующих генов хотя и дали относительно мало информации о физиологических функциях IGFBPs, но при этом ярко продемонстрировали высокую степень функциональной избыточности и/или наличие генетических компенсаторных механизмов в системе IGFBPs. Это предположение может объяснить отсутствие существенных фенотипов у мышей с нокаутом по отдельным IGFBP и обнаружение того, что животные могут выжить даже без трех из шести IGFBP. Существование множества IGFBP, скорее всего, способствует тонкой настройке контекстно-зависимой регуляции передачи сигналов в сети IGF в определенных типах клеток, а также при различных физиологических, стрессовых или патологических состояниях [38, 47].

Таким образом, сигнальная система инсулина и IGFs представляет собой сложно организованную систему высокомолекулярных лигандов, мембранных рецепторов и регуляторных связывающих белков, осуществляющую регуляцию различных сигнальных путей, оказывающих метаболические и митогенные эффекты. Точное функционирование этой системы обеспечивает рост и поддержание гомеостаза в физиологических и выживание организма в стрессовых условиях, а его нарушение приводит к развитию патологических состояний и усугубляет их тяжесть.

ОСЬ IGF/IGFBP ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Основным регулятором гомеостаза глюкозы является инсулин, но все больше данных подтверждает важную роль в этом процессе IGF-1, обладающего инсулиноподобным (метаболическим) действием, а также семейства IGFBP. Введение экзогенного IGF-1 снижает уровень глюкозы в сыворотке и улучшает чувствительность к инсулину у людей с СД2 и без него. IGFBP-1, взаимодействуя со свободным IGF-1 и связывая его, таким образом может регулировать уровень глюкозы. На основании этого была выдвинута гипотеза, что межиндивидуальные различия уровней эндогенного IGF-1 и IGFBP могут влиять на риск развития СД2 [42, 48].

Исследования показали, что при формировании диабетической среды происходят значительные изменения в оси «гормон роста/его рецептор/IGF-1/IGFBP» [48]. В присутствии инсулина увеличивается экспрессия рецептора гормона роста в печени и активируется ось «гормон роста-рецепторы гормона роста», что приводит

к стимуляции синтеза IGF-1 и подавлению продукции IGFBP-1, -2 и -3, которые ограничивают биодоступность IGF-1 в периферических тканях. Состояние нарушения толерантности к глюкозе и ранний СД2 характеризуются инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Хроническая гиперинсулинемия связана с повышенным уровнем циркулирующего IGF-1 и сниженным уровнем IGFBP-1, -2 и -3. Таким образом, хроническая гиперинсулинемия способствует увеличению свободного (биодоступного) IGF-1 [49, 50]. Однако есть сообщения о повышенном уровне IGFBP-1 у пациентов с СД2, возможно, это объясняется тем, что потеря чувствительности печени к инсулину и снижение уровня инсулина делают возможной неконтролируемую секрецию IGFBP-1 [42]. Собранные в обзоре M.S. Kim и соавт. результаты ряда исследований, в которых изучали уровни IGF-1 и IGFBP-1, -3 в сыворотке пациентов с СД, дают противоречивую информацию о связи изменений в оси IGF/IGFBP с клиническими переменными у пациентов с СД [42]. В работе Rajpathak S.N. и соавт. была установлена сильная связь случаев СД с исходными уровнями IGFBP-1, 2, 3 и свободного IGF-1, что свидетельствует о модулирующем эффекте оси IGF/IGFBP на риск развития СД. Результаты показали, что уровни IGFBP-1 и IGFBP-2 имеют сильную обратную связь с риском развития СД2 у женщин, тогда как уровень IGFBP-3 связан с повышенным риском, а уровень свободного IGF-1 при СД может варьироваться в зависимости от уровня инсулина. Таким образом, эти результаты показывают, что компоненты оси IGF могут играть определенную роль в патогенезе СД2 [51].

Однако ситуация осложняется тем, что IGFBP обладают значимой IGF-независимой активностью, включая потенциально полезные эффекты IGFBP-1 и IGFBP-2 на поглощение глюкозы [35, 38]. IGF-1, напротив, может оказывать определенные неблагоприятные эффекты (например, способствовать пролиферации клеток) в дополнение к своей инсулиноподобной активности [41].

СД 1 типа — результат иммуноопосредованного разрушения β -клеток поджелудочной железы, приводящего к дефициту инсулина и повышению уровня глюкозы в крови. Это одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, возникает, как правило, в первые три десятилетия жизни. У пациентов с СД1 часто наблюдаются изменения в оси гормон роста/IGF-1, особенно в период полового созревания, когда в норме физиологические концентрации IGF-1 достигают пика. При портальной инсулинопении наблюдается гиперсекреция гормона роста гипофизом и снижение продукции IGF-1 в печени, его низкий уровень в крови. Возникает состояние резистентности печени к гормону роста [52]. В исследовании S.I. Chisalita и соавт. было показано, что у подростков с СД1 низкий уровень IGF-1 в крови повышался на начальном этапе лечения экзогенным инсулином, но с течением времени его содержание уменьшалось одновременно со снижением секреции эндогенного инсулина [53]. На уровень IGF-1 оказывают влияние как эффективность гликемического контроля, особенно в период полового созревания, так и продолжительность СД [52, 54]. Однако у взрослых с СД1 низкий уровень IGF-1 не коррелирует с гликемическим контролем, но сохраняется зависимость от эндогенной секреции инсулина [55, 56].

При дефиците инсулина снижение концентрации в крови IGF-1 сопровождается снижением концентрации IGFBP3 и ростом IGFBP-1. Изменения в профиле IGFBP приводят к изменению доступности IGF-1 при СД1, модулируя его биоактивность в крови и тканях [54, 55, 57]. Эти аномалии не только усугубляют гипергликемию у пациентов с СД1, но могут вносить вклад в патогенез диабетических осложнений [52, 57, 58].

Несмотря на очень большой объем проведенных исследований состояния оси IGF/IGFBP при СД обоих типов, в настоящее время все еще однозначно не определено, является ли нарушение регуляции данной оси первичным или вторичным по отношению к инициации и развитию СД.

КОМПОНЕНТЫ ОСИ IGF/IGFBP ПРИ РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

В настоящее время установлена важная роль оси IGF/IGFBP в возникновении и развитии почти всех солидных злокачественных опухолей, в резистентности к химио- и лучевой терапии, таргетной терапии, причем стала очевидной значимость функциональных изменений всех компонентов оси [59–61]. Эпидемиологические данные выявили корреляцию высоких уровней IGF-1 в крови с повышенным риском рака [62]. Было показано, что люди с акромегалией, заболеванием, характеризующимся избытком гормона роста и IGF-1, имеют повышенный риск развития некоторых типов рака (колоректального, рака почки, молочной и щитовидной желез) [63, 64]. При этом было обнаружено, что у людей с синдромом Ларона, заболеванием, характеризующимся первичной резистентностью к гормону роста и врожденным дефицитом IGF-1, злокачественные новообразования не развиваются [65, 66].

Злокачественному фенотипу в значительной степени способствуют нарушения регуляции оси IGF/IGFBP — изменение биодоступности лигандов IGF-1, -2, сверхэкспрессия IGF1R, нарушение регуляции нижестоящих сигнальных эффекторов, при этом мутации рецептора встречаются редко. Надо отметить, что в большинстве солидных опухолей дисрегуляция оси сама по себе не является драйверной, а вторична по отношению к другому молекулярному событию, которое влияет на экспрессию лигандов или рецепторов. Изменения экспрессии компонентов оси IGF/IGFBP связывают с мутациями или aberrантной экспрессией регуляторов транскрипции, в частности в результате мутаций генов-супрессоров опухолей (*BRCA1*, *WT1*, *VHL*, *TP53*) происходит активация IGF1R. Кроме того, обнаружено, что p53 регулирует экспрессию и других компонентов системы IGF, включая *INSR*, *IGF2* и *IGFBP3* [67, 68]. К aberrантной активации оси IGF приводит изменение биодоступности IGF, обусловленное в том числе сверхэкспрессией некоторых металлопротеиназ, специфически расщепляющих ряд белков IGFBP (IGFBP-3, -4) [68].

Кроме того, важная роль принадлежит изменениям в тесно связанной системе инсулина и его рецепторов. Ряд исследований показал, что гипергликемия сама по себе не может вызвать развитие опухоли в отсутствие гиперинсулинемии, что указывает на ключевую роль высокого уровня инсулина у пациентов с СД и ожирением

в возникновении и прогрессировании злокачественных новообразований [69]. Хроническая гиперинсулинемия способствует увеличению уровня биодоступного IGF-1 (за счет увеличения уровня IGF-1 и снижения уровня IGFBP-1, -2, -3), а также увеличению образования гибридных рецепторов инсулина и IGF1R, тем самым увеличивая митогенный потенциал клетки [49, 50]. IGF1R часто сверхэкспрессируется в злокачественно трансформированных клетках, т.к. обладает сильной антиапоптотической активностью, способствующей выживанию клеток. Повышенная экспрессия IGF1R в опухолях рассматривается как критическая адаптация, позволяющая уже трансформированным клеткам быстро пролиферировать и проходить через клеточный цикл [42]. В исследовании С. Xin и соавт. при РМЖ у женщин с СД2 была обнаружена более высокая экспрессия IGF1R по сравнению с пациентками без СД, а также более высокая экспрессия IGF1R в Her2-негативных опухолях молочной железы. Это свидетельствует о том, что IGF1R может быть альтернативным механизмом для пути передачи сигналов PI3K/AKT/mTOR при Her2-негативном РМЖ [70]. Похожие результаты были получены при обследовании пациентов с немелкоклеточным раком легкого с ранее существовавшим СД [71]. Связывание IGF1R с соответствующим лигандом (IGF-1, -2, инсулин) активирует несколько сигнальных путей, регулирующих метаболизм, пролиферацию, апоптоз, миграцию злокачественных клеток [72].

Тогда как IGF1R экспрессируется повсеместно и активирует пролиферативные и антиапоптотические пути, экспрессия изоформы IR-A сверхэкспрессирована на многих быстро делящихся трансформированных клетках [37]. Накопление гибридных рецепторов инсулина и IGF1R также характерно для опухолевых клеток [49, 73]. IGF имеют значительно более высокое сродство к гибридам IR/IGF1R, чем инсулин, что приводит к оккупации IGF-1 и усилению пролиферации клеток, экспрессирующих оба рецептора, а основными нижестоящими эффекторами IR/IGF1R являются те же сигнальные пути PI3K/AKT и MAPK. В физиологических условиях (в отсутствие гиперинсулинемии) взаимодействие инсулина и IR-B носит фазовый характер и приводит к стимуляции PI3K/AKT/mTORC1, опосредуя анаболический каскад. При гиперинсулинемии (связанной с высокой экспрессией IR-A) и в опухолевых клетках (с высокой экспрессией IR-A и повышенным уровнем IGF-2, секретируемого опухолевыми клетками и/или опухолевой стромой) взаимодействие инсулина и/или IGF-2 с IR-A является устойчивым, и последующая активация RAS/MAPK/ERK опосредует митогенные эффекты инсулина, включая пролиферацию, выживаемость и миграцию клеток [39]. Дисбаланс между каскадами MAPK и PI3K приводит к нарушению метаболизма глюкозы/липидов в тканях-мишенях (печень, мышцы, жировая ткань) с активацией пролиферации клеток в других тканях [74]. Здесь следует добавить, что к настоящему времени выявлена индуцируемая IGF неканоническая функция IGF1R — рецептор после интернализации и эндоцитоза перемещается в ядро и действует как фактор транскрипции, связываясь с регуляторными областями ДНК [75].

Одним из важнейших аспектов регуляции оси IGF/IGFBP при развитии злокачественных новообразований является участие белков IGFBP. Значительное коли-

чество исследований выявило множество точек приложения IGFBP в этом процессе, несмотря на тот факт, что IGFBP обычно не мутируют при онкопатологии [45]. Учитывая участие IGFBP в ремоделировании тканей и пролиферации определенных типов клеток, неудивительно, что их физиологические действия могут координироваться опухолевыми клетками, чтобы обеспечивать рост опухоли [76]. Однако результаты многочисленных исследований в основном продемонстрировали то, что оказываемый IGFBP про- или противоопухолевый эффект очень сильно зависит от клеточного и тканевого контекста, т.е. относительной экспрессии рецепторов, особенностей состава внеклеточного матрикса, нижестоящих клеточных медиаторов, особенностей посттрансляционных модификаций молекул самих IGFBP (в частности, уровня фосфорилирования) и пр. Вся совокупность этих и многих других еще не изученных факторов является детерминирующей в определении эффекта. Преимущественно ингибирующее влияние на онкогенез было показано для IGFBP-1, что объяснялось высокой аффинностью к IGF-1 и предотвращением его связывания с рецептором IGF1R. Однако были выявлены положительные эффекты на пролиферацию, инвазию и миграцию опухолевых клеток через IGF-зависимые и IGF-независимые механизмы. В обзоре Y.W. Lin и соавт. представлены результаты многочисленных исследований роли IGFBP-1 в онкогенезе [77]. Считается, что противоречивые биологические эффекты IGFBP-1 связаны с его состоянием фосфорилирования: фосфорилирование IGFBP-1 повышает сродство к IGF, ингибируя его действие, а изоформа, стимулирующая действие IGF, не фосфорилирована. Тем не менее были обнаружены вероятно IGF-независимые эффекты: увеличение экспрессии IGFBP-1 в тканях РМЖ; установлено, что при раках желудочно-кишечного тракта IGFBP-1 может играть двойную роль в качестве супрессора опухолей и усилителя метастазирования, увеличение экспрессии IGFBP-1 в микроглиальных клетках, индуцированное секретируемым глиомой макрофагальным колониестимулирующим фактором, является важным медиатором в облегчении ангиогенеза опухоли [77]. Ангиогенезу в модели нейробластомы способствовала трансактивация гена VEGF посредством IGFBP-2, который, как оказалось, преимущественно способствует процессу онкогенеза. Было показано, что циркулирующие уровни IGFBP-2 коррелировали с опухолевыми маркерами агрессивности во многих видах рака [76]. Для IGFBP-3 был продемонстрирован в основном ингибирующий онкогенез эффект как через IGF-зависимые, так и IGF-независимые механизмы. Для IGFBP-5 были выявлены противоречивые эффекты на развитие опухоли, как и для IGFBP-1, связанные с контекстно-зависимыми различиями [45]. Исследования влияния IGFBP-6 предполагают, что он ингибирует рост опухоли посредством IGF-зависимых и IGF-независимых эффектов на пролиферацию, выживаемость и ангиогенез. Это проявлялось в его более низкой экспрессии в опухолевых клетках по сравнению с нормальными, включая наблюдения худшего прогноза при раке носоглотки и желудка при низких уровнях IGFBP-6 [76]. Напротив, независимые от IGF промиграционные эффекты IGFBP-6 могли быть проопухолевыми, поэтому роль IGFBP-6 в онкогенезе, как и остальных IGFBP, требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в литературе представлены результаты огромного количества исследований системы IGF/IGF1R/IGF1BP в контексте двух патологий — СД и злокачественных новообразований. Эпидемиологические исследования дают обширный материал, свидетельствующий о наличии сильной положительной взаимосвязи между этими патологиями. До сих пор однозначно не установлена причинность этой связи. Однако предложен ряд вероятных биологических механизмов, которые объясняют эту связь через эффекты гипергликемии, гиперинсулинемии, воспаления на процесс онкогенеза. Гипергликемия в сочетании с гиперинсулинемией являются ключевыми факторами, увеличивающими агрессивность течения злокачественных опухолей.

Все больше данных свидетельствует о важной роли оси IGF/IGF1R не только в поддержании нормального метаболизма глюкозы и липидов, но и в патогенезе СД, злокачественных опухолей и взаимосвязи между ними. IGFs и их рецепторы, играя значительную роль в физиологии нормальных клеток, зачастую функционируют как решающий фактор выживания опухолевых клеток. Очень сложна роль IGF1BP, участвующих в широком спектре клеточных процессов: благодаря IGF-зависимым и IGF-независимым механизмам эти компоненты оси IGF/IGF1R обеспечивают тонкую контекстно-зависимую регуляцию многих клеточных процессов, связанных с онкогенезом.

Несмотря на многолетнее глубокое изучение патогенеза СД обоих типов и злокачественных опухолей,

молекулярные механизмы их взаимосвязи в сложной многоуровневой системе в настоящее время в значительной степени неясны. Внутренняя неоднородность СД и особенно онкологических заболеваний затрудняет проведение исследований, в результате чего все еще много вопросов остается без ответов. Каковы различия в механизмах влияния на онкогенез разных типов СД? Риск длительного воздействия высокого уровня инсулина на изучен относительно мало и имеет непосредственное отношение к риску рака, связанному с продолжительностью диабета и использованием экзогенного инсулина. При измерении уровней инсулина, глюкозы и других анализов в эпидемиологических исследованиях, как правило, оценивается только одна временная точка, что не дает представления об этапах течения патологии. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования не только в клинических условиях, но и на экспериментальных моделях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках государственного задания: «Коморбидные заболевания как модификаторы течения злокачественного процесса».

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. Cancer tomorrow. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>
4. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. — М.; 2020. 252 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*]. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. Moscow; 2020. 252 p. (In Russ.)].
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> [cited 2021 Feb.]
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
7. Areskov AB, Olsen MÅ, Pouplier SS, et al. The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0377-0>
8. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:378-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.002>
9. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, et al. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer*. 2017;17(1):703. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3696-4>
10. Scappaticcio L, Maiorino MJ, Bellastella G, et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine*. 2017;56(2):231-239. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1216-y>
11. Giri B, Dey S, Das T, et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed. Pharmacother*. 2018;107:306-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>
12. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, et al. Diabetes and cancer: A review of current knowledge. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2016;124:263-275. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-100910>
13. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: Cancer should be screened in routine diabetes assessment. *Diabetes Metab. J*. 2019;43:733. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
14. Elena JW, Stepkowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):13-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0078-8>
15. Li Y, Bian X, Wei S, et al. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer Manag Res*. 2019;11:8257-8268. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S211972>
16. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):493-502. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
17. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):793-803. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0242>
18. Zhang D, Li N, Xi Y, et al. Diabetes mellitus and risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:43-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.005>

19. Wang L, Zhong L, Xu B, et al. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open*. 2020;29(10(12):e040137. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040137>
20. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA, et al. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(2):269-276. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-018-3191-7>
21. Cheng H-C, Chang T-K, Su W-C, et al. Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes. *Transl Oncol*. 2021;14(7):101089. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101089>
22. Wang X, Wang H, Zhang T, et al. Diabetes and its Potential Impact on Head and Neck Oncogenesis. *J Cancer*. 2020;11(3):583-591. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.35607>
23. Chodick G, Heymann AD, Rosenmann L, et al. Diabetes and risk of incident cancer: a large population-based cohort study in Israel. *Cancer Causes Control*. 2010;21(6):879-887. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9515-8>
24. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, et al. DECODE Study Group. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*. 2010;53(9):1867-1876. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1796-7>
25. Kira S, Ito C, Fujikawa R, Misumi M. Increased cancer mortality among Japanese individuals with hyperinsulinemia. *Metabol Open*. 2020;7:100048. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100048>
26. Islam Z, Akter S, Inoue Y, et al. Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Prediabetes, Diabetes, and the Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in a Japanese Working Population: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *Diabetes Care*. 2021;44(3):757-764. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1213>
27. Klii-Drori AJ, Azoulay L, Pollak MN. Cancer, obesity, diabetes, and antidiabetic drugs: is the fog clearing? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(2):85-99. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.120>
28. Miao ZF, Xu H, Xu YY, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2017;8(27):44881-44892. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16487>
29. Zheng J, Rutegård M, Santoni G, et al. Prediabetes and diabetes in relation to risk of gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120(12):1147-1152. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0470-1>
30. Rentsch CT, Farmer RE, Eastwood SV, et al. Risk of 16 cancers across the full glycemic spectrum: a population-based cohort study using the UK Biobank. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8:e001600. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001600>
31. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J*. 2021;45(3):285-311. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>
32. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020;11(6):227-238. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.11.6.227>
33. Supabphol S, Seubwai W, Wongkham S, Saengboonmee C. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression. *J Mol Med*. 2021;99(9):1175-1193. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02096-w>
34. Brouwer-Visser J, Huang GS. IGF2 signaling and regulation in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(3):371-377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.01.002>
35. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):R321-339. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0231>
36. Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. *N Engl J Med*. 2015;373(4):349-356. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415227>
37. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death Dis*. 2015;6(12):e2037. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.381>
38. Allard JB, Duan C. IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>
39. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, et al. Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View. *Endocr Rev*. 2017;38(5):379-431. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00073>
40. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet*. 2001;29(1):40-47. doi: <https://doi.org/10.1038/ng704>
41. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;527:111213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111213>
42. Kim MS, Lee DY. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;20(2):69-73. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.2.69>
43. Hakuno F, Takahashi SI. IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):T69-T86. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0311>
44. Liefers-Visser JAL, Meijering RAM, Reyners AKL, et al. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;60:90-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.012>
45. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):329-341. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3720>
46. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol Metab*. 2019;19:86-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.10.008>
47. Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(6):375-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.019>
48. Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, et al. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.919>
49. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):F27-45. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0374>
50. Talib WH, Mahmood AI, Abuarab SF, et al. Diabetes and Cancer: Metabolic Association, Therapeutic Challenges, and the Role of Natural Products. *Molecules*. 2021;26(8):2179. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26082179>
51. Rajpathak SN, He M, Sun Q, et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2012;61(9):2248-2254. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1488>
52. Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, et al. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:972-978. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12681>
53. Chisalita SI, Ludvigsson J. Insulin-Like Growth Factor-1 at Diagnosis and during Subsequent Years in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018(3):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/8623560>
54. Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, et al. Insulin-Like Growth Factor Dysregulation Both Preceding and Following Type 1 Diabetes Diagnosis. *Diabetes*. 2020;69(3):413-423. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0942>
55. Hedman CA, Frystyk J, Lindström T, et al. Residual beta-cell function more than glycemic control determines abnormalities of the insulin-like growth factor system in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6305-6309. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0572>
56. Gutefeldt K, Hedman CA, Thyberg ISM, et al. Dysregulated growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis in adult type 1 diabetes with long duration. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):424-430. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13810>
57. Sharma A, Purohit S, Sharma S, et al. IGF-Binding Proteins in Type-1 Diabetes Are More Severely Altered in the Presence of Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:2. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00002>
58. Raisingani M, Preneet B, Kohn B, Yakar S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. *Growth Horm IGF Res*. 2017;34:13-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.04.003>
59. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamk A, Gozdicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:78-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
60. Venkatachalam S, Mettler E, Fottner C, et al. The impact of the IGF-1 system of cancer cells on radiation response — An in vitro study. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7:1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.006>

61. Osher E, Macaulay VM. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019;8(8):895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8080895>
62. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346-1353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16044-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16044-3)
63. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, et al. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2182-2188. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem.2017-02457>
64. Ruchala M, Wolinski K. Health-Related Complications of Acromegaly-Risk of Malignant Neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:268. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00268>
65. Werner H, Lapkina-Gendler L, Achlaug L, et al. Genome-Wide Profiling of Laron Syndrome Patients Identifies Novel Cancer Protection Pathways. *Cells*. 2019;8(6):596. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060596>
66. Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron Syndrome Research Paves the Way for New Insights in Oncological Investigation. *Cells*. 2020;9(11):2446. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9112446>
67. Sarfstein R, Werner H. Tumor suppressor p53 regulates insulin receptor (*INSR*) gene expression via direct binding to the *INSR* promoter. *Oncotarget*. 2020;11(25):2424-2437. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27645>
68. Mancarella C, Morriore A, Scotlandi K. Novel Regulators of the IGF System in Cancer. *Biomolecules*. 2021;11(2):273. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020273>
69. Fernandez CJ, George AS, Subrahmanyam NA, Pappachan JM. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer. *World J Methodol*. 2021;11(3):23-45. doi: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i3.23>
70. Xin C, Jing D, Jie T, et al. The expression difference of insulin-like growth factor 1 receptor in breast cancers with or without diabetes. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(2):295-299. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.138195>
71. Ding J, Tang J, Chen X, et al. Expression Characteristics of Proteins of the Insulin-like Growth Factor Axis in Non-small Cell Lung Cancer Patients with Preexisting Type 2 Diabetes Mellitus. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2013;14(10):5675-5680. doi: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5675>
72. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer biology and prevention in diabetes. *Cells*. 2020;9:1380. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9061380>
73. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009;30(6):586-623. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0047>
74. Rahman I, Athar MT, Islam M. Type 2 Diabetes, Obesity, and Cancer Share Some Common and Critical Pathways. *Front Oncol*. 2021;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.600824>
75. Sarfstein R, Pasmanik-Chor M, Yeheskel A, et al. Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) translocates to nucleus and autoregulates IGF-IR gene expression in breast cancer cells. *J Biol Chem*. 2012;287(4):2766-2776. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.281782>
76. Bach LA. IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):T11-T28. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-17-0254>
77. Lin YW, Weng XF, Huang BL, et al. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):813-832.

Рукопись получена: 26.03.2021. Одобрена к публикации: 07.09.2021. Опубликовано online: 31.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шейко Елена Александровна, к.б.н. [Elena A. Sheiko, PhD]; адрес: 344038, Ростов-на-Дону, Россия, ул. Погодина, д. 6 Б, кв. 38 [address: Pogodina st. 6 b ap. 38, 344038 Rostov on Don, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9616-8996>; eLibrary SPIN: 7293-3480; e-mail: esheiko@inbox.ru

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор [Elena M. Frantsiyants, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>; eLibrary SPIN: 9427-9928; e-mail: super.gormon@ya.ru

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н. [Ekaterina I. Surikova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>; eLibrary SPIN: 2401-4115; e-mail: sunsur2000@mail.ru

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н. [Irina V. Kaplieva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>; eLibrary SPIN: 5047-1541; e-mail: kaplirina@yandex.ru

Бандовкина Валерия Ахтямовна, д.б.н. [Valeriya A. Bandovkina, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>; eLibrary SPIN: 8806-2641; e-mail: valerryana@yandex.ru

Нескубина Ирина Валерьевна, к.б.н. [Irina V. Neskubina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>; eLibrary SPIN: 3581-8531; e-mail: neskubina.irina@mail.ru

Морозова Мария Игоревна [Mariya I. Morozova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н. [Inga M. Kotieva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0252-4708>; eLibrary SPIN: 3478-5811; e-mail: kukulik70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шейко Е.А., Морозова М.И., Котиева И.М. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 34-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Neskubina IV, Sheiko EA, Morozova MI, Kotieva IM. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):34-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12741>

СИНДРОМ КАЛЬМАНА У МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ КАК ИЗОЛИРОВАННОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕФЕКТА ГЕНА *SOX10*



© Е.Б. Фролова^{1*}, В.М. Петров², Е.В. Васильев², Н.А. Макрецкая⁴, О.В. Пилипенко³, А.Н. Тюльпаков^{4,5}

¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Детская городская клиническая больница №1, Новосибирск, Россия

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

⁵Республиканская детская клиническая больница, Москва, Россия

На сегодняшний день известно более 30 генов, дефекты в которых могут приводить к развитию врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (иГГ), роль еще более 10 генов изучается, и, тем не менее, до 50% случаев иГГ все еще не находят молекулярно-генетического объяснения.

В структуре иГГ выделяют ряд синдромальных форм — сочетаний гипогонадизма с нерепродуктивными проявлениями. Так, для дефектов некоторых генов, кодирующих факторы нейрональной миграции, известно сочетание синдрома Кальмана с нейросенсорной тугоухостью, среди пациентов с данным фенотипом чаще других выявляются дефекты в *CHD7*, *SOX10*. Однако для дефектов генов факторов нейрональной миграции характерна широкая вариабельность фенотипических проявлений, что связывают с влиянием эпигенетических механизмов. У носителей мутации в пределах одной семьи могут отсутствовать как нерепродуктивные проявления, так и гипогонадизм. В данной статье представлено описание случая синдрома Кальмана у монозиготных близнецов, обусловленного ранее не описанной гетерозиготной мутацией с.462C>G p.I154M в гене *SOX10*, не ассоциированного с нейросенсорной тугоухостью, унаследованной от отца, имеющего в фенотипе лишь anosmia и не страдающего гипогонадизмом. Мутация выявлена в ходе полноэкзомного секвенирования. Это первое подобное наблюдение в России, указывающее, с одной стороны, на необходимость обследования пациентов с синдромом Кальмана на дефекты *SOX10* в числе прочих факторов нейрональной миграции и дифференцировки, с другой стороны — на перспективность проведения полноэкзомного секвенирования в группе пациентов с недифференцированным иГГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейросенсорная тугоухость; синдром Кальмана; *SOX10*; клинический случай.

KALMANN SYNDROME IN MONOZYGOUS TWINS AS AN ISOLATED MANIFESTATION OF THE *SOX10* GENE DEFECT

© Elena B. Frolova^{1*}, Vasily M. Petrov², Evgeny V. Vasilyev², Nina A. Makretskaya⁴, Oksana V. Pilipenko³, Anatoliy N. Tyulpakov^{4,5}

¹National Medical Research Center of Children Health, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Children's Healthcare Hospital №1, Novosibirsk, Russia

⁴Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

⁵Russian Children's Clinical Hospital by Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

More than 30 genes are known to take part in hypothalamic-pituitary-gonadal axis development at the date and role of more than 10 other genes is studied. Despite it about 50% of isolated hypogonadotropic hypogonadism cases still have no molecular genetic explanation.

A number of specific associations between iHH and different not-reproductive manifestations called syndromic forms are distinguished in general group of iHH. For example, the combination of Kalmann syndrome with sensorineural hearing loss is known as manifestation for defects of some genes encoding factors of neuronal migration; in patients with this phenotype *CHD7*, *SOX10* genes defects are most frequent. However, defects in the genes of neuronal migration factors are characterized by a wide variability of phenotype, which is explained by the epigenetic mechanisms influence. Carriers of the mutation within the same family may lack some non-reproductive manifestations as well as hypogonadism.

Here we present a case of Kalmann syndrome in monozygous twins, caused by a previously not described heterozygous mutation c.462C>G: p.I154M in the *SOX10* gene in the absence of sensorineural hearing loss. The mutation was inherited from a father who has only isolated anosmia in the phenotype. This mutation was identified during full exome sequencing. This unique observation for Russia shows on the one hand expediency to check *SOX10* sequence in addition to the other factors of neuronal migration and differentiation and, on the other hand, the prospect of full exome sequencing in a group of patients with undifferentiated iHH.

KEYWORDS: deafness; Kalmann syndrome; *SOX10*; case report.



ВВЕДЕНИЕ

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (иГГ) — генетически гетерогенная группа заболеваний, объединенных общей клинической картиной: отсутствие признаков полового развития или незавершенный пубертат к возрасту 18 лет в сочетании с низкими уровнями гонадотропинов и половых стероидов в крови и нормальной продукцией остальных гормонов передней доли гипофиза.

Механизмы развития иГГ можно условно разделить на три группы: нарушение миграции в гипоталамус нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), нарушение синтеза или активности ГнРГ и, наконец, резистентность к ГнРГ гонадотрофов передней доли гипофиза. Фенотипически все пациенты с иГГ подразделяются на две группы: с нарушениями обоняния (синдром Кальмана (СК)) и нормосмическим ГГ. Фенотип СК ассоциирован с дефектами генов нейрональной миграции [1].

На сегодняшний день известно более 30 генов, дефекты в которых приводят к развитию заболевания, и, тем не менее, до 50% случаев иГГ все еще не находят молекулярно-генетического объяснения [1]. Внедрение в повседневную клиническую практику секвенирования следующего поколения (NGS) положило начало новому этапу в изучении молекулярно-генетической природы иГГ, значительно упростив и ускорив обследование. В группе пациентов с клинической картиной иГГ, не имеющих дефектов генов-кандидатов по NGS, целесообразно продолжение клинического и молекулярно-генетического обследования, в частности — полноэкзомного секвенирования.

В структуре заболевания выделяют ряд синдромальных форм — сочетаний иГГ с бесплодными проявлениями: неврологическими нарушениями (бимануальные гиперкинезы при нарушении развития проводящих путей, врожденные лейкодистрофии), нейросенсорной тугоухостью, аномалиями опорно-двигательного аппарата, агенезией почки и множественными пороками развития (сочетание нескольких пороков развития, обусловленных дефектом одного гена, как и при полной CHARGE-ассоциации, когда все пороки обусловлены дефектом гена *CHD7*). Наличие в фенотипе таких бесплодных патологий могло бы стать ключом в поиске генов-кандидатов. Так, у 5% пациентов с СК отмечается снижение слуха, а для сочетания нейросенсорной тугоухости с иГГ известно, что в 30% случаев в его основе лежат мутации в гене *SOX10* и в 30–40% — в гене *CHD7* [2]. У большинства ранее описанных пациентов с дефектами *SOX10* отмечено снижение слуха [2–7]. Однако для иГГ характерно отсутствие четкой корреляции генотип/фенотип, велик вклад в развитие фенотипа эпигенетических механизмов, и наличие характерных бесплодных проявлений непостоянно [1]. В данной статье мы описываем случай СК у монозиготных близнецов, обусловленного гетерозиготной мутацией с.462C>G:p.I154M в гене *SOX10*, не ассоциированного с нарушениями слуха. Мутация выявлена в ходе полноэкзомного секвенирования.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Семейный анамнез по эндокринным заболеваниям не отягощен. Со слов матери, у отца отмечается аносмия.

Пробанды от третьей беременности, данная беременность двойней, протекала без особенностей, роды на 36-й неделе. При рождении масса 2600 г и 2630 г, длина 46 см и 47 см. При рождении у обоих мальчиков яички в мошонке отсутствовали. В раннем возрасте осмотрены урологом, констатирован высокий кремастерный рефлекс с двух сторон.

У обоих пробандов отмечается аносмия.

Впервые обратились к эндокринологу в возрасте 14 лет с жалобами на неудовлетворительные темпы полового развития, по проведенному обследованию: пробанд 1: рост 160 см, вес 50 кг, половое развитие Таннер II (G1P2); яички в мошонке по 1 мл, костный возраст 14 лет, лютеинизирующий гормон (ЛГ) 0,1 Ед/л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 0,4 Ед/л, тестостерон 0,7 нмоль/л, антимюллеров гормон (АМГ) 60,64 нг/мл (3,8–159,8), ингибин В 45,9 пг/мл (35–475).

Пробанд 2: рост 161 см, вес 50 кг, костный возраст 14 лет, объем гонад 1 мл, ЛГ 0,1 ед/л, ФСГ 0,43 ед/л, тестостерон 0,8 нмоль/л, АМГ 52,12 нг/мл (3,8–159,8), ингибин В 44,5 пг/мл (35–475).

Проведена проба с люлиберином, у обоих пробандов в ходе пробы получены допубертатные значения гонадотропинов. Обоим пробандам проведен курс терапии хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) по схеме: ХГЧ 1,5 тыс. Ед 2 раза в неделю N 20. Через 1 мес повторно проведен курс ХГЧ 2 тыс. Ед 2 раза в неделю N10, по завершении второго курса тестостерон пробанда 1 — 0,721 нмоль/л, пробанда 2 — 1,24 нмоль/л, объем гонад 4 мл, что не противоречит диагнозу ГГ. В связи с неудовлетворительным ответом на терапию ХГЧ у обоих братьев начата терапия препаратами тестостерона с наращиванием дозы со 100 мг на введение до 250 мг на введение каждые 28 дней в течение 6 мес, далее 1 год в дозе 250 мг/28 дней, получен ответ в виде прогрессии полового развития до 4-й стадии по Таннеру в течение 12 мес, отмечено увеличение объема тестикул до 8 мл, закрытие зон роста по данным рентгенограммы кисти. Конечный рост пробанда 1 — 172 см, пробанда 2 — 174 см. В дальнейшем семья отказалась от терапии препаратами тестостерона, спустя 12 мес от последней инъекции вновь отмечены допубертатные значения тестостерона и гонадотропинов у обоих пробандов (уровни тестостерона 0,59 и 0,73 нмоль/л у пробанда 1 и 2 соответственно), объем тестикул 4 мл.

Молекулярно-генетическое исследование проведено методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» панель праймеров Ion Ampliseq Custom DNA Panel (Life technologies, США), охватывающая кодирующие области следующих генов: *CHD7*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *KAL1*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NELF*, *POLR3B*, *PROKR2*, *RBM28*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TACR3*, *WDR11*, *GREAT*, *TAC3*, *KAL4*, *NR0B1*, *POLR3A*, *MKRN3*. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Life Technologies, США).

Значимых изменений последовательности 30 включенных генов не выявлено. Проведено полноэкзомное секвенирование, выявившее гетерозиготную мутацию в гене *SOX10*, мутация ранее не описана, с неопределенной патогенностью. Эта же мутация выявлена у отца пробандов.

Нарушений пигментации у пробандов нет, снижения слуха по результатам аудиометрии не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *SOX10* кодирует фактор транскрипции, участвующий в развитии нервного гребня и олигодендроцитов, периферических нервов, дифференцировке меланоцитов. Относится к семейству SOX-генов, объединенных идентичным с *SRY*-геном ДНК-связывающим доменом, известным как HMG (high mobility group).

В 1998 г. V. Pingault и соавт. выделили ДНК гена *SOX10*, кодирующую 466 аминокислот с высококонсервативным HMG-доменом, и установили, что ген *SOX10* состоит из 5 экзонов [8]. Используя нозерн-блоттинг, было показано, что мРНК *SOX10* выявляется в головном мозге плода, сердце, мозге, тонкой и толстой кишке взрослого. У мышей экспрессия *SOX10* показана в периферической нервной системе, а наиболее выражена в тройничном, коленчатом и акустическом ядрах ствола головного мозга [9–12].

K. Kuhlbrodt и соавт. (1998) клонировали *SOX10* крысы и показали, что в ходе развития эмбриона его экспрессия, впервые выявляясь в формирующемся нервном гребне, обеспечивает формирование периферической нервной системы и в конечном итоге — дифференцировку клеток в шванновские клетки. В центральной нервной системе *SOX10* экспрессируется в предшественниках глиальных клеток и позднее выявляется в олигодендроцитах мозга взрослого. Белок *SOX10* реализует свое действие путем активации фактора транскрипции MITF (melanocyte inducing transcription factor — фактор транскрипции, индуцирующий развитие меланоцитов) в синергизме с фактором транскрипции PAX3 (paired box3).

Известна ассоциация мутаций в гене *SOX10* с развитием различных форм синдрома Варденбурга–Шаха (ВШ — сочетание нарушений пигментации с нейросенсорной тугоухостью) [1, 8, 9, 12]. Выделяют тип 4С (ВШ4С), сочетающийся с болезнью Гиршпрунга, а также особый тип, ассоциированный с тяжелой периферической полинейропатией, лейкодистрофией и болезнью Гиршпрунга. Роль *SOX10* в дифференцировке нейронов, продуцирующих ГнРГ, описана на животных моделях K. Whitlock [13].

Впервые предположение о возможной связи мутаций в *SOX10* с СК возникло в ходе исследования МР-изображений головы, полученных в группе пациентов с фенотипом синдрома ВШ, исследование проводилось в связи с тугоухостью с целью оценки морфологии височных костей. У 16 из 17 обследованных была отмечена аплазия или гипоплазия обонятельных луковиц. У одного из пациентов был ранее установлен диагноз иГГ [3].

V. Pingault и соавт. (2013) исследовали ген *SOX10* в группе из 17 пациентов с ГГ и аносмией (СК) и как минимум одним симптомом, характерным для синдрома ВШ (нарушение пигментации и/или нейросенсорная тугоухость). В ходе исследования у 6 пациентов были

выявлены гетерозиготные мутации в гене *SOX10* (30% обследованных). Далее ген *SOX10* исследован в группе из 86 пациентов с СК, у 20 из которых отмечались различные ассоциированные нерепродуктивные аномалии. У 2 пациентов были выявлены гетерозиготные мутации в *SOX10*, у одного из пациентов был снижен слух, у второго слух был в норме [3]. Автор отметила, что вероятно гиподиагностика иГГ и аносмии в группе больных с синдромом ВШ, который, как правило, диагностируется в раннем возрасте, и пациенты активно не жалуются на аносмию и задержку полового развития [6, 11].

V. Pingault и соавт. (2013) выявили экспрессию *SOX10* в предшественниках обонятельных нервов в ходе их развития у мышей и человека. Авторами была показана практически полная аплазия предшественников обонятельных луковиц у *SOX10*-нокаутных мышей и неправильное развитие нейронов, продуцирующих ГнРГ, что подтверждало связь дефектов *SOX10* и СК [3, 14].

За прошедшие с первого описания ассоциации СК с дефектами *SOX10* 7 лет выявлено более 20 мутаций в гене *SOX10*, приводящих к развитию гипогонадизма. У большинства описанных пациентов отмечается нарушение слуха (уни- или билатеральное снижение слуха, чаще — на высоких частотах) [2–7].

Интересен тот факт, что среди пациентов со всеми типами синдрома ВШ гипогонадизм описан всего в нескольких случаях. Вероятно, это связано с гиподиагностикой этого состояния, отчасти объяснимой возрастом пациентов на момент постановки диагноза. Однако в ходе исследований на мышиных моделях установлено, что при мутациях, характерных для синдрома ВШ, в гетерозиготном положении у особей, сформировавших фенотип синдрома ВШ (аганглиоз кишки и нарушения пигментации), не отмечалось проявлений СК. И только у гомозигот по мутантному аллелю отмечена гипоплазия обонятельных луковиц [11].

В 2016 г. впервые описан случай спонтанного стойкого (по крайней мере в течение 10 лет) восстановления синтеза гонадотропинов у мужчины с мутацией в *SOX10* [6].

W. Dai и соавт., проведя полноэкзомное секвенирование в смешанной группе из 145 пациентов с ГГ, 60% из которых имели фенотип СК, обнаружили 3 новых мутации в экзоне 2 гена *SOX10*, у одного из пробандов — в гомозиготном положении, и провели функциональное исследование выявленных мутаций. Степень нарушений слуха варьировала от полной глухоты (у носителя гомозиготной мутации) до нормального слуха (у носителя гетерозиготной мутации с остаточной активностью фермента 30%). У третьего пробанда с гетерозиготной мутацией с полной утратой функции продукта мутантного аллеля отмечалось унилатеральное снижение слуха. Авторами выдвинуто предположение о связи остаточной активности фермента с наличием тугоухости [7].

У наших пациентов выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.462C>G:p.1154M, унаследованная от отца, который страдает аносмией. В литературе есть описания случаев гипогонадизма, при которых у родителей отмечаются лишь нерепродуктивные проявления дефекта *SOX10* [3]. В качестве объяснения такой вариабельности фенотипа при одной и той же мутации предложен вклад эпигенетических механизмов [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами представлен клинический случай ранее не описанной гетерозиготной мутации с.462C>G:p.1154M в гене *SOX10* у монозиготных сибсов с СК. Данное наблюдение демонстрирует вариабельность фенотипа при синдромальных формах ГГ, которые могут проявляться лишь отдельными клиническими компонентами (в нашем случае: гипогонадизм и аносмия без других проявлений синдрома ВШ), и подчеркивает роль полноэкзомного секвенирования в диагностике редких вариантов ГГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о финансировании. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

Согласие пациента. Добровольные информированные согласия пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

Участие авторов: Фролова Е.Б. — анализ полученных данных, написание текста статьи; Пилипенко О.В. — сбор материала; Макрецкая Н.А. — анализ полученных данных; Васильев Е.В. — проведение молекулярно-генетического исследования; Петров В.М. — проведение молекулярно-генетического исследования; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, проведение молекулярно-генетического исследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Boehm U, Bouloux P, Dattani M, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(9):547-564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.11>
- Vaarahti K, Tommiska J, Tillmann V, et al. De novo *SOX10* nonsense mutation in a patient with Kallmann syndrome and hearing loss. *Pediatr Res*. 2014;76(1):115-116. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.60>
- Pingault V, Bodereau V, Baral V, et al. Loss-of-Function Mutations in *SOX10* Cause Kallmann Syndrome with Deafness. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(5):707-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.03.024>
- Suzuki E, Izumi Y, Chiba Y, et al. Loss-of-Function *SOX10* Mutation in a Patient with Kallmann Syndrome, Hearing Loss, and Iris Hypopigmentation. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(3):212-216. doi: <https://doi.org/10.1159/000436965>
- Pingault V, Faubert E, Baral V, et al. *SOX10* mutations mimic isolated hearing loss. *Clin Genet*. 2014;88(4):352-359. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12111>
- Maione L, Brailly-Tabard S, Nevoux J, et al. Reversal of congenital hypogonadotropic hypogonadism in a man with Kallmann syndrome due to *SOX10* mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):988-989. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13231>
- Dai W, Wu J, Zhao Y, et al. Functional analysis of *SOX10* mutations identified in Chinese patients with Kallmann syndrome. *Gene*. 2019;702:99-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03>
- Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, et al. *SOX10* mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet*. 1998;18(2):171-173. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0298-171>
- Bondurand N, Dastot-Le Moal F, Stanchina L, et al. Deletions at the *SOX10* Gene Locus Cause Waardenburg Syndrome Types 2 and 4. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;81(6):1169-1185. doi: <https://doi.org/10.1086/522090>
- Southard-Smith E, Kos L, Pavan W. *SOX10* mutation disrupts neural crest development in *Dom Hirschsprung* mouse model. *Nat Genet*. 1998;18(1):60-64. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0198-60>
- Truch K, Arter J, Turnescu T, et al. Analysis of the human *SOX10* mutation Q377X in mice and its implications for genotype-phenotype correlation in *SOX10*-related human disease. *Hum Mol Genet*. 2018;27(6):1078-1092. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy029>
- Pingault V, Girard M, Bondurand N, et al. *SOX10* mutations in chronic intestinal pseudo-obstruction suggest a complex pathophysiological mechanism. *Hum Genet*. 2002;111(2):198-206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0765-8>
- Whitlock K. A role for *foxd3* and *sox10* in the differentiation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) cells in the zebrafish *Danio rerio*. *Development*. 2005;132(24):5491-5502. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.0215>
- Barraud P, St John J, Stolt C, et al. Olfactory ensheathing glia are required for embryonic olfactory axon targeting and the migration of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Open*. 2013;2(7):750-759. doi: <https://doi.org/10.1242/bio.20135249>

Рукопись получена: 13.07.2021. Одобрена к публикации: 07.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фролова Елена Борисовна [Elena B. Frolova, MD, PhD];** адрес: Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, 119296, Москва, Российская Федерация [address: 2/1 Lomonosovsky av., 119296 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8236-3662>; eLibrary SPIN-код: 5457-5541; e-mail: mohnatiyshmel@mail.ru

Пилипенко Оксана Вадимировна [Oksana V. Pilipenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7958-0081>;
eLibrary SPIN-код: 5302-6281; e-mail: oxana.b@ngs.ru

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Фролова Е.Б., Петров В.М., Васильев Е.В., Макрецкая Н.А., Пилипенко О.В., Тюльпаков А.Н. Синдром Кальмана у монозиготных близнецов как изолированное проявление дефекта гена *SOX10* // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 43-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12789>

TO CITE THIS ARTICLE:

Frolova EB, Petrov VM, Vasiliev EV, Makretskaya NA, Pilipenko OV, Tiulpakov AN. Kalmann syndrome in monozygous twins as an isolated manifestation of the *SOX10* gene defect. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):43-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12789>

ГЛУБОКАЯ ИНТРОННАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ AR КАК ПРИЧИНА СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ



© Н.Ю. Калинченко^{1*}, В.М. Петров¹, А.В. Панова^{1,2}, А.Н. Тюльпак^{3,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

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

⁴Республиканская детская клиническая больница, Москва, Россия

Парциальная форма синдрома резистентности к андрогенам (CPA) является наиболее сложным вариантом нарушения формирования пола 46,XY (НФП 46,XY) в плане выбора тактики ведения пациента. До настоящего времени не существует четких биохимических критериев, особенно в допубертатном возрасте, позволяющих дифференцировать данное заболевание от других форм НФП 46,XY, и молекулярно-генетическая диагностика парциальной формы CPA играет решающую роль. Между тем, по данным литературы, более чем у 50% пациентов с подозрением на CPA мутации в кодирующей области AR выявить не удастся. Нами проведен расширенный анализ гена AR у пациента с клинико-лабораторными признаками CPA и обнаружена глубокая интронная мутация в гене AR (с.2450–42G>A). Данная замена привела к формированию альтернативного сайта сплайсинга и, как следствие, нарушению функции AR. Описанный случай свидетельствует о необходимости углубленного генетического анализа в когорте пациентов с подозрением на CPA при отсутствии у них мутаций в гене AR при использовании стандартных методов молекулярно-генетической диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецептор к андрогенам; резистентность к андрогенам; нарушение формирования пола; aberrantный сплайсинг, глубокая интронная мутация.

A DEEP INTRONIC MUTATION IN AR GENE CAUSING ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

© Natalya Y. Kalinchenko^{1*}, Vasily M. Petrov¹, Alexandra V. Panova^{1,2}, Anatoly N. Tiulpakov^{3,4}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

⁴Republican children's clinical hospital, Moscow, Russia

Partial androgen resistance syndrome (PAIS) is the most difficult form of disorders/differences of sex development 46,XY (DSD 46,XY) for choosing of patient management. To date, there are no clear biochemical criteria, especially before puberty, that allow differentiating PAIS from other PAIS-like forms of DSD 46, XY, and genetic verification of the partial form of AIS plays an important role. Meanwhile, according to the literature, mutations in the coding region of AR gene have not been identified in more than 50% of patients with suspected AIS. We performed an extensive analysis of the AR gene in a patient with clinical and laboratory signs of AIS and found a deep intron mutation in the AR gene (p. 2450–42G>A). This variant creates an alternative splice acceptor site resulted a disturbance of the AR function. These findings indicate the need for extensive genetic analysis in a cohort of patients with suspected CPA in the absence of mutations in the AR gene using standard methods of genetic diagnosis.

KEYWORDS: disorders of sex development; the androgen receptor; androgen insensitivity syndrome; aberrant splicing; deep intronic mutation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром резистентности к андрогенам (CPA) — это одна из наиболее распространенных форм нарушений формирования пола (НФП) 46,XY, обусловленная патологическими изменениями в гене рецептора к андрогенам (AR). Ген AR расположен на длинном плече хромосомы X (Xq11–12) и состоит из 8 экзонов. Заболевание является X-сцепленным и проявляется только при кариотипе 46,XY, тогда как матери пациентов являются носителями

мутации и не имеют никаких клинических проявлений. В зависимости от степени нарушения функции рецептора клинически выделяют полную, неполную, или парциальную, и мягкую формы CPA [1]. При полной форме заболевания фенотип ребенка при рождении правильный женский, в связи с чем вопрос о выборе пола воспитания обычно всегда решается в пользу женского. При мягкой форме заболевания фенотип правильный мужской, и диагноз нередко устанавливается только в период пубертата в связи с развитием гинекомастии

или в период репродуктивного возраста в связи с бесплодием. Наиболее сложной в плане выбора пола воспитания является парциальная форма СПА, при которой степень нарушения строения наружных половых органов значительно варьирует от незначительной гипертрофии клитора до стволовой формы гипоспадии, что требует проведения дифференциальной диагностики с другими формами НФП 46,XY. Подтверждение парциальной формы СПА при низкой степени маскулинизации наружных половых органов играет ключевую роль в выборе пола воспитания ребенка, который при данной форме заболевания предпочтителен в пользу женского, с учетом невозможности достижения адекватной маскулинизации, несмотря на проведение гормональной терапии андрогенами в супрафизиологических дозах [2]. Заподозрить парциальную форму СПА можно на основании клинико-лабораторных признаков заболевания, но окончательно диагноз подтверждается молекулярно-генетически. Между тем у части пациентов с клинико-лабораторными проявлениями СПА мутации в гене *AR* не выявляются (до 25–60%) [3, 4], что оставляет неопределенность в окончательной верификации диагноза, а следовательно, и трудности в выборе пола воспитания ребенка.

Ниже мы описываем случай парциальной формы СПА, обусловленной глубокой интронной мутацией в гене *AR* (с.245–42G>A), приведшей к формированию альтернативного сайта сплайсинга.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент М.: при рождении диагностирована мошоночная форма гипоспадии, двусторонний паховый крипторхизм, в ходе цитогенетического исследования установлен кариотип 46,XY, на основании чего пациент зарегистрирован в мужском паспортном поле. Из анамнеза известно, что брак родителей не близко-

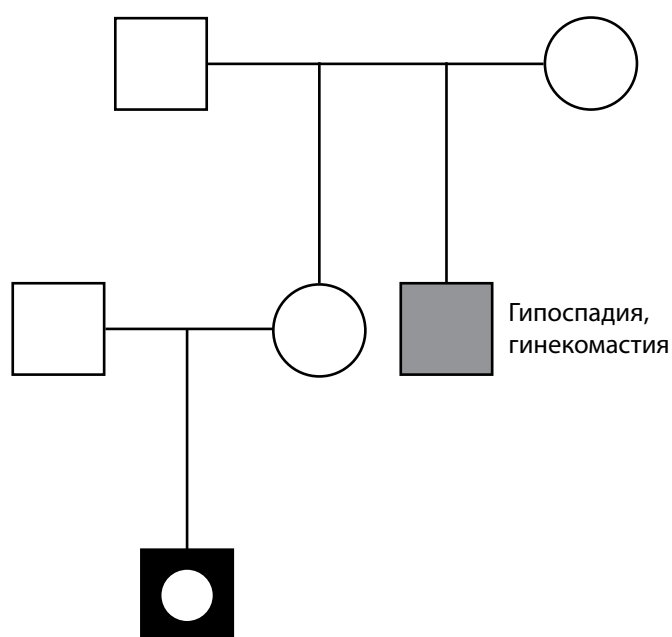


Рисунок 1. Родословная пациента

родственный, семейный анамнез отягощен (дядя по материнской линии оперирован по поводу гипоспадии и гинекомастии) (рис. 1). В допубертатном возрасте проведены оперативные вмешательства: двусторонняя орхипексия и пластика уретры в 3 этапа. С 11-летнего возраста отмечено прогрессирующее развитие грудных желез, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по феминному типу. При обследовании в возрасте 13 лет: половое развитие по Таннеру: $G_2P_2B_3$, половой член искривлен, длина до 3 см, кавернозные тела развиты слабо, тестикулы в мошонке, $D=S \sim 6-8$ мл, в гормональном профиле: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 5,0 Ед/л (2,5–11,0), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 0,9 Ед/л (1,55–9,74), тестостерон — 17,8 нмоль/л (мальчики II ст. по Таннеру 0,9–12,5), эстрадиол — 120 пмоль/л (мальчики II ст. по Таннеру 20–100). По данным ультразвукового исследования малого таза: дериваты мюллеровых протоков не визуализировались. При проведении пробы с хорионическим гонадотропином отмечено адекватное повышение андрогенов (тестостерона — с 17,8 до 35,2 нмоль/л, андростендиона — с 7,7 до 11,4 нмоль/л), что позволило исключить нарушение биосинтеза тестостерона как возможную причину НФП. На основании полученных данных диагностирован «синдром резистентности к андрогенам, парциальная форма». Учитывая мужской пол воспитания, проведена двусторонняя мастэктомия, к терапии добавлены блокаторы ароматазы.

Для верификации диагноза проведено секвенирование гена *AR* по Сэнгеру, однако патологических вариантов замен выявлено не было. При дополнительном молекулярно-генетическом анализе методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (IonTorrent) с использованием таргетной панели «Нарушения формирования пола 46,XY» (43 гена) патологически значимых изменений также выявлено не было.

Учитывая клинико-лабораторные данные, свидетельствующие о наличии парциальной формы СПА при отсутствии изменений в каких-либо других генах-кандидатах, ассоциированных с НФП 46,XY, предположено наличие варианта нуклеотидной последовательности, влияющего на сплайсинг. Подобные замены по аналогии с другими заболеваниями [5] могут располагаться глубоко в интронах и не выявляться при секвенировании экзонов и экзон-интронных стыков методами Сэнгера или NGS. Для поиска возможных нарушений сплайсинга была выделена общая РНК из фибробластов кожи мошонки пациента и синтезирована библиотека кДНК. Используя кДНК в качестве матрицы, анализ специфических для гена *AR* последовательностей выявил наличие транскрипта дикого типа (NM_000044.3), а также aberrantный транскрипт, содержащий вставку из 40 нуклеотидных оснований (с.2450_2451insc.251–40_с.251–1), приводящий к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 842 (рис. 2). Дополнительное секвенирование последовательности интрона 6 гена *AR* с использованием геномной ДНК выявило гемизиготную транзицию hg38_chrx:67722785G>A, располагающуюся в интроне на дистанции в 42 нуклеотидных основания перед началом экзона 7 (с.2450–42 G>A) (рис. 3).

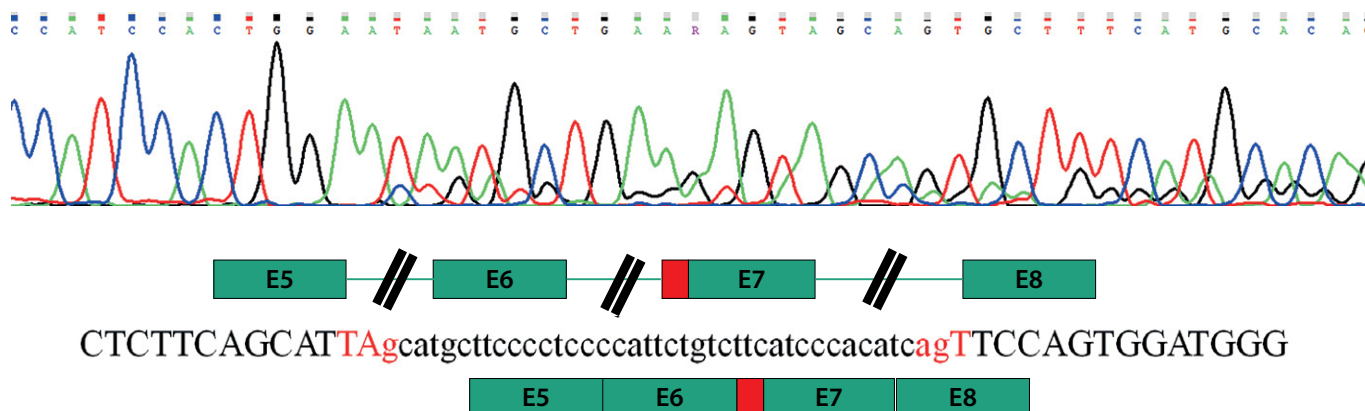


Рисунок 2. Аберрантный сплайсинг при секвенировании кДНК из фибробластов кожи мошонки.

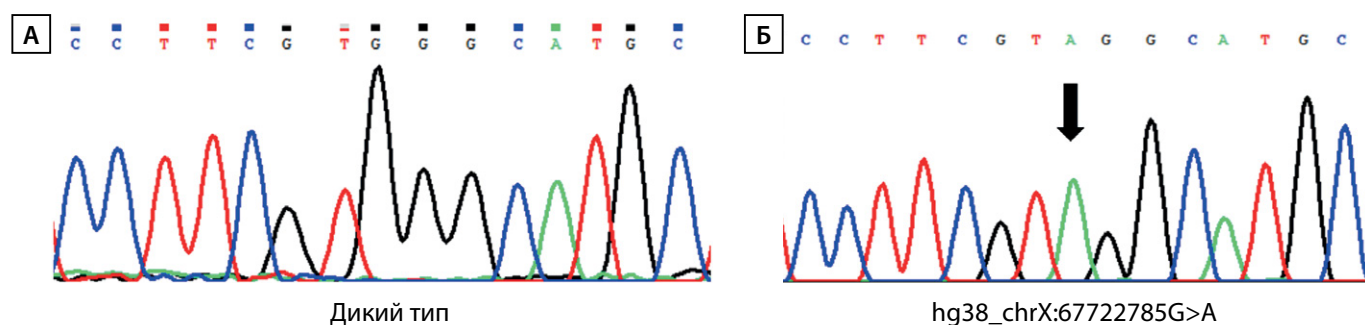


Рисунок 3. Секвенирование интрона 6 гена AR с использованием геномной ДНК.

А — фрагмент геномной последовательности дикого типа в интроне 6 (hg38_chrx:67722778-67722792); Б — гомизиготная транзигция hg38_chrx:67722785G>A (указано стрелкой), располагающаяся в интроне 6, на дистанции в 42 нуклеотидных основания перед началом экзона 7 (с.2450-42 G>A)

ОБСУЖДЕНИЕ

J. Morris в 1953 г. впервые опубликовал описание серии случаев CPA (80 случаев из литературы и 2 собственных наблюдения), когда у пациентов при женском фенотипе имелись тестикулы [6], и ввел термин «синдром тестикулярной феминизации». Однако еще в 1950 г. L. Wilkins предположил патофизиологическую основу CPA, отметив у наблюдаемого им пациента с женским фенотипом и тестикулами («безволосая женщина с яичками») нормальную экскрецию андрогенов и эстрогенов в моче и отсутствие маскулинизации в ответ на лечение 50 мг метилтестостерона. На основании полученных данных Wilkins сделал вывод о наличии резистентности органов-мишеней к андрогенам [7]. Клонирование кДНК рецептора к андрогенам человека в 1988 г. позволило T. Brown и соавт. подтвердить, что в основе CPA действительно лежат патологические изменения в гене AR [8]. В последующем, благодаря широкому внедрению полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сэнгеру, анализ кодирующей последовательности гена AR стал неотъемлемой частью подтверждающей диагностики CPA [9].

К настоящему времени описано более 550 точковых патологических вариантов нуклеотидных последовательностей, приводящих к замене аминокислоты, делеции/вставки и сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона [http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php]. Между тем, как отмечают некоторые авторы, несмотря на наличие у па-

циентов четких клинико-лабораторных данных, предполагающих CPA, идентифицировать мутации при секвенировании кодирующей области гена AR удастся не всегда: в ~95% случаев при полной форме и менее чем в 40% случаев при парциальной форме заболевания [3, 10].

В литературе имеются единичные описания CPA вследствие глубоких интронных мутаций, для которых доказано влияние на сплайсинг, и обнаружение которых при стандартном методе анализа гена AR невозможно [1, 11–13]. Так, в 1990 г. Rip и соавт. [11] описали у пациента с полной формой CPA наличие делеции >6 kb во втором интроне, которая затрагивала консервативную последовательность ответвления (branch site), что привело к отсутствию в транскрипте экзона 3 и сдвигу рамки считывания, при этом около 90% всей мРНК составлял аберрантный вариант и лишь 10% — дикий тип. H. Brüggewirth и соавт. выявили патологическую замену T>A в интроне 2 в позиции с.1769–11, приведшую к формированию альтернативного сайта сплайсинга. Трансляция аберрантного транскрипта приводила к появлению белка AR с дополнительными 23 аминокислотными остатками, вставленными между двумя цинковыми пальцами, полностью нарушив связывание AR с ДНК, и, как следствие, к развитию полной формы CPA [13]. J. Käsäkoski и соавт. описали случай полной формы CPA, обусловленный глубокой интронной мутацией в интроне 6 (с.2450–118A>G), приведшей к образованию двух транскриптов с преимущественным синтезом аберрантного и отсутствию экспрессии AR в фибробластах пациента [12].

Обращает на себя внимание, что все описанные выше случаи CPA, обусловленные нарушением сплайсинга вследствие глубоких интронных мутаций, приводили к преимущественной экспрессии aberrантного транскрипта, что клинически проявилось развитием полной формы CPA. В нашем случае результаты секвенирования кДНК свидетельствуют о преимущественной экспрессии транскрипта дикого типа, что может объяснять развитие парциальной формы CPA.

Важно отметить, что, несмотря на редкость описаний глубоких интронных мутаций как причины возникновения CPA, в 2018 г. Н. Оно и соавт. при обследовании семьи с парциальной формой CPA в двух поколениях выявили вариант нуклеотидной последовательности в той же позиции, что и в представляемом нами случае. Авторами также была показана преимущественная экспрессия транскрипта дикого типа в сравнении с мутантным [14]. Таким образом, наличие идентичной гомизиготной замены с.2450–42 G>A в глубокой области интрона 6 гена *AR* у неродственных пациентов с клинической картиной парциальной формы CPA подтверждает ее патогенность и свидетельствует о схожем механизме нарушения функции рецептора к андрогенам.

Представленное нами наблюдение и данные литературы свидетельствуют об ограничениях стандартного подхода к молекулярно-генетическому анализу гена *AR*, при котором проводится секвенирование экзонов и участков интронов в области экзон-интронных стыков. Учитывая, что геномная протяженность гена *AR* составляет более 186 500 пар нуклеотидных оснований, которые преимущественно занимают интроны, и лишь 2763 (~1,5%) соответствуют кодирующей последовательности, вероятность наличия патогенных мутаций глубоко в интронах достаточно высока. Анализ гена *AR* является основополагающим в диагностике CPA, от результатов которого при парциальной форме заболевания зависит выбор пола воспитания ребенка. Между тем «отрицательный» результат по данным стандартного молекулярно-генетического исследования не может полностью исключить нарушение функции *AR*. Анализ транскриптов *AR*, экспрессируемых в фибробластах в доступных андрогензависимых участ-

ках кожи, может быть ценным дополнительным методом обследования, который будет способствовать улучшению качества диагностики при НФП 46,XY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышеописанного, можно предположить, что использование более сложных методов молекулярно-генетической диагностики при дообследовании пациентов с клинико-лабораторными данными CPA, но не имеющих генетического подтверждения в ходе использования стандартных методов молекулярно-генетической диагностики позволит выявить большее число глубоких интронных вариантных замен нуклеотидных последовательностей, приводящих к CPA. Возможно, выявленный нами вариант транзиции G в A, являясь более частым, чем трансверсии, может оказаться «горячей» точкой, а не редким вариантом причины CPA.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Калинин Н.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ данных, написание текста; Петров В.М. — анализ данных, интерпретация результатов; Панова А.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Тюльпачов А.Н. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие пациента на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получено.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Quigley CA, de Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen Receptor Defects: Historical, Clinical, and Molecular Perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271-321. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271>
- Lek N, Tadokoro-Cuccaro R, Whitchurch JB, et al. Predicting puberty in partial androgen insensitivity syndrome: Use of clinical and functional androgen receptor indices. *EBioMedicine.* 2018;36:401-409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.047>
- Lek N, Miles H, Bunch T, et al. Low frequency of androgen receptor gene mutations in 46 XY DSD, and fetal growth restriction. *Arch Dis Child.* 2014;99(4):358-361. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305338>
- Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3959-3967. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1372>
- Филатова А.Ю., Васильева Т.А., Скоблов М.Ю., и др. Функциональное подтверждение патогенности варианта интронной последовательности гена PAX6 // *Медицинская генетика*. — 2018. — Т. 17. — №4. — С. 42-46. [Filatova AY, Vasilyeva TA, Skoblov MYu, et al. Evidence of pathogenic role an intronic variant in PAX6 gene using functional analysis. *Medical Genetics.* 2018;17(4):42-46. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.42-46>
- Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol.* 1953;65(6):1192-1211. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(53\)90359-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(53)90359-7)
- Wilkins MDL. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. 1st Edition. Charles C. Thomas; 1950.
- Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, et al. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85(21):8151-8155. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.21.8151>
- Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, et al. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(23):9534-9538. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.23.9534>
- Parivesh A, Barseghyan H, Delot E, Vilain E. Translating genomics to the clinical diagnosis of Disorders/Differences of Sex Development. *Curr Top Dev Biol.* 2019;134:317-375. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.01.005>

11. Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Faber PW, et al. Aberrant splicing of androgen receptor mRNA results in synthesis of a nonfunctional receptor protein in a patient with androgen insensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(20):7866-7870. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.20.7866>
12. Käsäkoski J, Jääskeläinen J, Jääskeläinen T, et al. Complete androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic pseudoexon-activating mutation in the androgen receptor gene. *Sci Rep*. 2016;6(1):32819. doi: <https://doi.org/10.1038/srep32819>
13. Brüggewirth HT, Boehmer ALM, Ramnarain S, et al. Molecular Analysis of the Androgen-Receptor Gene in a Family with Receptor-Positive Partial Androgen Insensitivity: An Unusual Type of Intronic Mutation. *Am J Hum Genet*. 1997;61(5):1067-1077. doi: <https://doi.org/10.1086/301605>
14. Ono H, Saitsu H, Horikawa R, et al. Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene. *Sci Rep*. 2018;8(1):2287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20691-9>

Рукопись получена: 18.08.2021. Одобрена к публикации: 20.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

Панова Александра Витальевна, к.б.н. [Alexandra V. Panova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1102-2374>;

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

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>;

eLibrary SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Петров В.М., Панова А.В., Тюльпаков А.Н. Глубокая интронная мутация в гене AR как причина синдрома резистентности к андрогенам: сложности диагностики // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 48-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12799>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Petrov VM, Panova AV, Tiulpakov AN A deep intronic mutation in AR gene causing androgen insensitivity syndrome: difficulties of diagnostics. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):48-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12799>

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДЕФИЦИТОМ 11 β -ГИДРОКСИЛАЗЫ: ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА И СМЕНА ПОЛА У РЕБЕНКА ДВУХ ЛЕТ



© Н.Ю. Райгородская¹, Е.П. Новикова^{1*}, А.Н. Тюльпаков^{2,3}, М.А. Карева², Н.А. Николаева¹, Н.В. Болотова¹

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

Дефицит 11 β -гидроксилазы — редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное нарушением стероидогенеза в надпочечниках в результате патогенных мутаций в гене *CYP11B1*. Основные клинические проявления определяются дефицитом кортизола, гиперпродукцией адренокортикотропного гормона, избыточной секрецией андрогенов и накоплением 11-деоксикортикостерона, что приводит к развитию артериальной гипертензии. В процессе диагностического поиска важно учитывать этническую принадлежность пациента, так как частота заболевания и распространенность мутаций имеют особенности среди отдельных этнических групп. В статье представлен клинический случай дефицита 11 β -гидроксилазы в результате компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *CYP11B1* у пациентки тюркского происхождения. На примере данного наблюдения можно проследить клинические проявления и развитие осложнений классической формы дефицита 11 β -гидроксилазы, этапы дифференциальной диагностики пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; дефицит 11 β -гидроксилазы; мутации гена *CYP11B1*; преждевременное половое развитие.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 11 β -HYDROXYLASE DEFICIENCY: LATE DIAGNOSIS AND GENDER REASSIGNMENT IN A TWO-YEAR-OLD CHILD

© Nadezhda Yu. Raygorodskaya¹, Elena P. Novikova^{1*}, Anatoly N. Tyulpakov^{2,3}, Mariya A. Kareva², Nadezhda A. Nikolaeva¹, Nina V. Bolotova¹

¹Saratov State Medical University by V.I. Rasumovskiy, Saratov, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Genetic Research Centre by N.P.Bochkov, Moscow, Russia

11 β -hydroxylase deficiency is a rare autosomal recessive disorder due to impaired steroidogenesis in the adrenal cortex caused by pathogenic mutations in the *CYP11B1* gene. The main clinical manifestations are determined by a deficiency of cortisol, ACTH hyperproduction, excessive androgens secretion and the accumulation of 11-deoxycorticosterone, which leads to the development of arterial hypertension. In the diagnostic search, it is important to take into account the ethnicity of the patient, since the frequency of the disease and the prevalence of mutations differ between ethnic groups. The article presents a clinical case of 11 β -hydroxylase deficiency as the result of compound heterozygous mutations in the *CYP11B1* gene in a patient of Turkic origin. This case shows the clinical manifestations and the development of complications of 11 β -hydroxylase deficiency, the stages of differential diagnosis of patients with 21-hydroxylase deficiency.

KEYWORDS: congenital adrenal hyperplasia; 11 β -hydroxylase deficiency; *CYP11B1* gene mutations; precocious puberty.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дефицит 11 β -гидроксилазы — один из вариантов нарушения стероидогенеза в надпочечниках, обусловленный патогенными мутациями в гене *CYP11B1*, кодирующем функцию данного фермента. В результате дефицита 11 β -гидроксилазы нарушается превращение 11-деоксикортизола в кортизол и 11-деоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон и альдостерон [1]. Это обуславливает дефицит кортизола и гиперпродукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Гиперстимуляция надпочечников, в свою очередь, приво-

дит к избыточной секреции андрогенов, накоплению 11-деоксикортизола и 11-деоксикортикостерона (11-ДОК), который является минералокортикоидом. Гиперпродукция 11-ДОК вызывает задержку натрия в организме и является частой причиной артериальной гипертензии. Дефицит 11 β -гидроксилазы называют гипертонической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). В постнатальном периоде артериальная гипертензия и гипернатриемия, как правило, не определяются из-за транзиторной резистентности новорожденных и детей раннего возраста к минералокортикоидам [2, 3]. Может определяться

повышенный уровень 17-ОН-прогестерона, предположительно, как результат подавления 21-гидроксилазы при высоком уровне 11-деоксикортизола [4]. Особенности детей раннего возраста обуславливают трудности дифференциальной диагностики 11 β -гидроксилазы и дефицита 21-гидроксилазы. Представленное нами наблюдение отражает клиническую ситуацию поздней диагностики гипертонической формы ВДКН и этапы диагностического поиска.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Родители ребенка впервые обратились за медицинской помощью в возрасте 2 лет 4 мес с жалобами на отсутствие яичек в мошонке, раннее оволосение лобковой области, угревую сыпь. Из анамнеза стало известно, что ребенок родился от неродственного брака родителей-азербайджанцев, от второй беременности, протекавшей физиологически. Первая беременность закончилась рождением здорового мальчика.

Ребенок родился доношенным с ростом 50 см и массой 3050 г, пол при рождении определен как мужской, обращало на себя внимание только отсутствие яичек в мошонке. В возрасте 1 года мама заметила наличие единичных светлых волос на лобке и увеличение полового члена, появление угревой сыпи на спине, груди и верхних конечностях; с 1,5 года — бурный рост и потемнение волос на лобке, гиперпигментацию мошонки. В возрасте 2 лет ребенок был осмотрен урологом по причине отсутствия яичек в мошонке и направлен на обследование в детское эндокринологическое отделение.

При первичном осмотре в возрасте 2 лет 4 мес обнаружены ускоренные темпы роста, рост составлял 96 см, SDS роста = +2,35 при гармоничном физическом развитии: масса — 15 кг, ИМТ — 16,3 кг/м², SDS ИМТ = -0,3; гиперпигментация кожи, угревая сыпь на лице, груди, верхних конечностях; хорошее развитие мышц верхнего плечевого пояса, конечностей. Обращали на себя внимание особенности поведения ребенка: беспокойство, раздражительность, агрессивность, односложные ответы на вопросы. Низкий тембр голоса. Артериальное давление 85/50 мм рт.ст., что соответствовало 50-му перцентилю относительно показателей физического развития.

Наружные половые органы имели маскулинное строение и соответствовали 5-й степени вирилизации по Прадеру, пигментированы. Гонады при пальпации не определялись. Развитие лобкового оволосения соответствовало стадии P₃ по классификации Таннера.

Обследование ребенка было начато с кариотипирования и определения костного возраста. Установлен кариотип 46,XX. Костный возраст соответствовал 9 годам, то есть опережал паспортный на 6,5 года. При ультразвуковом исследовании малого таза была визуализирована матка 14×9,7×10 мм с шейкой 15,5 мм и влагалище, расширенное за счет анэхогенного содержимого. Слева от матки визуализировано образование объемом 0,66 см³, неоднородное по структуре за счет анэхогенных включений и локальных участков фиброза, которое было расценено как яичник. При УЗИ надпочечников объемных образований не обнаружено.

Вирильный синдром у девочки с рождения, выраженный опережение костного возраста позволили

предположить наличие ВДКН, вероятнее всего, обусловленное дефицитом 21-гидроксилазы. Для подтверждения диагноза было проведено гормональное обследование, определены: повышенный уровень 17-ОН-прогестерона — 45,1 нмоль/л (0,27–6,1); высокие показатели тестостерона — 10 нмоль/л (0,1–1,0) и АКТГ — 705 пг/мл (4,0–46,0). Показатели электролитов в сыворотке крови соответствовали нормальным значениям: калий — 4,47 ммоль/л, натрий — 139,4 ммоль/л. Уровень прямого ренина — 1,32 мкМЕ/мл (2,8–39,9).

На основании проведенного обследования установлен диагноз: «Врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма». Родителям предоставлена информация об имеющемся заболевании и прогнозе развития ребенка, о необходимости проведения заместительной гормональной терапии и целесообразности воспитания ребенка в женском гражданском поле. Начата заместительная терапия глюкокортикоидами (гидрокортизон) в суточной дозе 15 мг/м², разделенной на 3 приема в течение суток. В возрасте 2 лет 10 мес проведена документальная смена гражданского пола, ребенок зарегистрирован в женском поле; в 2 года 11 мес в клинике детской хирургии Саратовского ГМУ проведен 1-й этап феминизирующей пластики наружных половых органов.

Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона в сочетании с клинической картиной заболевания явились основанием для молекулярно-генетической диагностики на частые мутации гена CYP21A2 с целью подтверждения дефицита 21-гидроксилазы — наиболее частого варианта вирильного синдрома у девочек. Однако при проведении аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) на 12 точечных мутаций в гене CYP21A2 частые мутации не обнаружены.

Продолжалось наблюдение за ребенком на фоне проведения заместительной терапии. В результате лечения глюкокортикоидами снизились показатели 17-ОН-прогестерона — 25,1 нмоль/л (0,27–6,1) и тестостерона — 2,35 нмоль/л (0,1–1,0). Однако клинически не удавалось достичь хорошей компенсации: сохранялись гиперпигментация, гирсутизм, лобковое оволосение, ускоренные темпы роста — 8 см/год, прогрессирование костного возраста. Учитывая клиническую картину ВДКН с выраженной андрогенизацией при умеренном повышении 17-ОН-прогестерона, отсутствие минералокортикоидной недостаточности и низкие показатели ренина плазмы, а также отсутствие частых мутаций в гене CYP21A2, было принято решение о необходимости диагностики дефицита 11 β -гидроксилазы. При секвенировании гена CYP11B1 выявлены 2 гетерозиготные мутации: с.896T>C p.L299P и с.370delG p.H125TfsX8. Установлен дефицит 11 β -гидроксилазы, обуславливающий развитие гипертонической формы ВДКН.

С 5,5 года появилась тенденция к повышению артериального давления: 110/60–120/80 мм рт.ст., что соответствовало 90–95 перцентилю относительно показателей физического развития. К этому времени девочка имела рост 116 см, SDS +1,3, массу тела 19 кг, ИМТ 14 кг/м². Костный возраст соответствовал 11 годам. Доза гидрокортизона на момент осмотра составила 13 мг/м² и была увеличена до 15,6 мг/м²/сут.

В 7,5 года госпитализирована с жалобами на увеличение молочных желез, которое мать отмечала на протяжении последнего года. Появление железистой ткани в области молочных желез отмечалось на фоне сохраняющихся проявлений гиперандрогении и прогрессирования костного возраста. Рост 132 см, SDS роста +1,83, скорость роста 8,2 см/год, костный возраст соответствовал 12 годам, формула полового развития — Ma_2P_3 . Выявлено прогрессирование артериальной гипертензии — 125/80–130/80 мм рт.ст. Проявления декомпенсации были связаны с нарушением режима приема гидрокортизона в течение последнего месяца. При гормональном обследовании: тестостерон — 6,1 нмоль/л, 17-ОН-прогестерон — 36,5 нмоль/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 0,36 мЕд/мл, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 1,13 мЕд/мл. Учитывая клинические проявления преждевременного полового развития при значительном прогрессировании костного возраста, была проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона. Максимальный выброс ЛГ через 4 ч после введения ГнРГ составил 22 мЕд/мл, ФСГ — 17,8 мЕд/мл. Результаты пробы соответствовали гонадотропинзависимому преждевременному половому развитию.

Проведена коррекция глюкокортикоидной терапии, назначен гидрокортизон из расчета 20 мг/м², отрегулирован режим приема препарата. На фоне проводимого лечения уменьшилась угревая сыпь, нормализовалось АД, снизился уровень тестостерона до 1,9 нмоль/л. С целью купирования симптомов преждевременного полового развития, предупреждения прогрессирования костного возраста начато лечение диферелином 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВДКН, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы, относится к орфанным заболеваниям — 1:100 000–1:200 000 новорожденных и составляет около 5% среди всех вариантов ВДКН в европейской популяции [4]. Исключение составляют отдельные этнические группы. Наибольшую распространенность дефицита 11 β -гидроксилазы имеет популяция марокканских евреев, живущих в Израиле, 1:5000–1:7000 новорожденных [5]. Высокая частота заболевания выявлена среди народов тюркского происхождения (13,5% среди всех форм ВДКН), к которым относятся и азербайджанцы [6].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Для фенотипической реализации дефицита 11 β -гидроксилазы необходимо наличие гомозиготной или 2 компаунд-гетерозиготных мутаций. Мутация с.896T>C L299P, обнаруженная у нашего пациента, является наиболее частой мутацией в гене *CYP11B1* в турецкой популяции [7].

Представленная пациентка имела классические клинические проявления дефицита 11 β -гидроксилазы: сочетание гиперандрогении и артериальной гипертензии, которая манифестировала в возрасте 5,5 года. На этапе первичного обследования у девочки отмечались нормальные показатели артериального давления и клинико-гормональные проявления заболевания, сходные с дефицитом 21-гидроксилазы: вирильный син-

дром, опережение костного возраста, высокий уровень тестостерона и повышенный уровень 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови. При проведении молекулярно-генетического обследования методом аллель-специфической ПЦР частые мутации в гене *CYP21A2* не были обнаружены. Для исключения дефицита 21-гидроксилазы требовалось проведение полного секвенирования гена *CYP21A2*. Однако низкие значения ренина плазмы при высоком уровне тестостерона и АКТГ позволили заподозрить гипертоническую форму ВДКН, обусловленную дефицитом 11 β -гидроксилазы [10]. Гормональным маркером данного состояния является определение 11-дезоксикортикостерона в сыворотке крови [8–10], что не было сделано по причине трудной доступности данного лабораторного исследования. Таким образом, низкий уровень ренина плазмы при высоком уровне АКТГ и отсутствие частых мутаций в гене *CYP21A2* определили показания для молекулярно-генетического обследования на дефицит 11 β -гидроксилазы. При секвенировании гена *CYP11B1* были выявлены 2 гетерозиготные мутации: миссенс-мутация — с.896T>C p.L299P и делеция нуклеотида, приводящая к сдвигу рамки считывания и возникновению стоп-кодона -с.370delG p.H125TfsX8. Установлен дефицит 11 β -гидроксилазы. Отсутствие артериальной гипертензии у ребенка раннего возраста можно объяснить транзиторной резистентностью к минералокортикоидам [2].

Миссенс-мутация с.896T>C p.L299P впервые была описана в 2005 г. у мальчика 2,5 года, уроженца Ирака, не получавшего лечение и имеющего классические проявления вирильной формы ВДКН, высокий АКТГ и умеренно повышенный уровень 17-ОН-прогестерона — 8,5 нмоль/л [11]. При изучении авторами L299P мутации *in vitro* было показано снижение ферментативной активности 11 β -гидроксилазы до 1,2 $\pm$ 0,9%. Делеции *CYP11B1* также приводили к тяжелой потере активности 11 β -гидроксилазы. По данным Международного Консорциума редких стероидных заболеваний, представившего результаты генетического обследования 108 пациентов с дефицитом 11 β -гидроксилазы и анализ генотип-фенотипических корреляций, мутация L299P приводит к выраженному снижению стабильности фермента и является предиктором классической формы заболевания с тяжелыми клиническими проявлениями [9].

В нашем случае первичная диагностика была проведена ребенку в возрасте 2,5 года. Позднее начало терапии и недостаточная комплаентность родителей привели к быстрому опережению костного возраста, раннему появлению вторичных половых признаков. Для купирования проявлений истинного преждевременного полового развития в возрасте 7 лет потребовалось назначение аналога гонадотропин-рилизинг-гормона. Проявлениями декомпенсации и недостаточной эффективности лечения также явились ранняя манифестация и прогрессирование артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие у нашего пациента компаунд-гетерозиготных мутаций (миссенс-мутации L299P и мутации со сдвигом рамки считывания) в гене

CYP11B1 соответствует классической клинической картине с полными клиническими проявлениями. Поздняя постановка диагноза и несвоевременное начало терапии привели к раннему развитию артериальной гипертензии и осложнений в виде выраженного опережения костного возраста, истинного преждевременного полового развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетические исследования были проведены в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» при финансовой поддержке Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ» в рамках Национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо».

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

Участие авторов. Райгородская Н.Ю. — сбор и анализ материала, написание текста статьи; Новикова Е.П. — анализ материала, описание клинического случая; Болотова Н.В. — анализ материала, создание концепции изложения, редактирование текста статьи; Карева М.А. — анализ материала, анализ данных литературы, подготовка раздела «Обсуждение»; Тюльпаков А.Н. — анализ материала, выполнение генетических исследований, формирование генетического заключения, редактирование текста статьи; Николаева Н.А. — сбор и систематизация клинического материала, сбор и анализ литературы. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Мать ребенка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mulatero P. Recombinant CYP11B Genes Encode Enzymes that Can Catalyze Conversion of 11-Deoxycortisol to Cortisol, 18-Hydroxycortisol, and 18-Oxocortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3996-4001. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.83.11.3996>
- Bizzarri C, Pedicelli S, Cappa M, Cianfarani S. Water Balance and 'Salt Wasting' in the First Year of Life: The Role of Aldosterone-Signaling Defects. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):143-153. doi: <https://doi.org/10.1159/000449057>
- Holcombe JH, Keenan BS, Nichols BL, et al. Neonatal salt loss in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1980;65:777-781.
- White PC. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):61-79. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(08\)70019-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(08)70019-7)
- Chabraoui L, Abid F, Menassa R, et al. Three Novel CYP11B1 Mutations in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 11 β -Hydroxylase Deficiency in a Moroccan Population. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(3):182-189. doi: <https://doi.org/10.1159/000281417>
- Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr.* 1997;86(1):22-25. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08824.x>
- Baş F, Toksoy G, Ergun-Longmire B, et al. Prevalence, clinical characteristics and long-term outcomes of classical 11 β -hydroxylase deficiency (11 β OH) in Turkish population and novel mutations in CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;181:88-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.001>
- Ионова Т.А., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н., и др. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы: описание 3 клинических случаев // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №3 — С. 36-44. [Ionova TA, Zubkova NA, Tiul'pakov AN, et al. The non-classical form of congenital adrenal cortical hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: the description of three clinical cases. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(3):36-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359336-44>
- Khattab A, Haider S, Kumar A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(10):E1933-E1940. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1621082114>
- Miller WL. Mechanisms in endocrinology: Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):R125-R141. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0279>
- Krone N, Riepe FG, Götze D, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 11-Hydroxylase Deficiency: Functional Characterization of Two Novel Point Mutations and a Three-Base Pair Deletion in the CYP11B1 Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3724-3730. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0089>

Рукопись получена: 14.04.2021. Одобрена к публикации: 27.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Новикова Елена Петровна, к.м.н., доцент [Elena P. Novikova, MD, PhD, associate professor]; адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112 [address: 112 Bol'shaya Kazach'ya street, 410012 Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6462-7262>; eLibrary SPIN: 6212-0216; e-mail: epnovikova@bk.ru

Райгородская Надежда Юрьевна, д.м.н., доцент [Nadezhda Yu. Raygorodskaya, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-5329>; eLibrary SPIN: 4227-4358; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com

Болотова Нина Викторовна, д.м.н., профессор [Nina V. Bolotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>; eLibrary SPIN: 5061-1600; e-mail: kafedranv@mail.ru

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

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Mariya A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 50890310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Николаева Надежда Андреевна [Nadezhda A. Nikolaeva, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8907-8370>; eLibrary SPIN: 3886-9900 e-mail: nadnikolya@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Райгородская Н.Ю., Новикова Е.П., Тюльпаков А.Н., Карева М.А., Николаева Н.А., Болотова Н.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11 β -гидроксилазы: поздняя диагностика и смена пола у ребенка двух лет // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 53-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12749>

TO CITE THIS ARTICLE

Raygorodskaya NY, Novikova EP, Tyulpakov AN, Kareva MA, Nicolaeva NA, Bolotova NV. Congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: late diagnosis and gender reassignment in a two-year-old child. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):53-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12749>

ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ — РЕДКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С ДИЭНЦЕФАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ



© Н.А. Мазеркина^{1*}, А.Н. Саватеев², С.К. Горелышев¹, С.А. Маряшев¹, С.А. Береговская³, А.Н. Коновалов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

²АО «Деловой центр нейрохирургии», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

В статье описан клинический случай пациентки 15 лет, у которой в результате удаления краниофарингиомы, помимо несахарного диабета и пангипопитуитаризма, развилось диэнцефальное ожирение, приведшее к формированию цирроза печени. В данном случае патология печени манифестировала гепатопульмональным синдромом, характеризующимся гипоксемией, причиной которой является патологическое расширение сосудов легких, приводящее к шунтированию крови у пациентов с поражением печени. Несмотря на отсутствие рецидива опухоли после удаления и радиохирургического лечения, а также адекватную заместительную гормональную терапию, пациентка скончалась через 9 лет после операции. Заместительная терапия гормоном роста у пациентов с гипопитуитаризмом и жировым гепатозом может уменьшить аккумуляцию липидов в печени и снизить риск развития цирроза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниофарингиома; гипопитуитаризм; диэнцефальное ожирение; цирроз печени; гепатопульмональный синдром.

HEPATOPULMONARY SYNDROME: A RARE MANIFESTATION OF CIRRHOSIS IN PATIENT WITH DIENCEPHALIC OBESITY AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AFTER SURGERY FOR CRANIOPHARYNGIOMA

© Nadia A. Mazerkina^{1*}, Alexander N. Savateev², Sergey K. Gorelyshev¹, Sergey A. Mariashev¹, Svetlana A. Beregovskaya³, Alexandre N. Konovalov¹

¹Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow, Russia

²Business Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

³Center for therapy and preventive medicine, Moscow, Russia

We describe a 15-year girl, who developed panhypopituitarism and diencephalic obesity after surgical excision of craniopharyngioma, followed by nonalcoholic fatty liver disease and cirrhosis 5 years after surgery. Cirrhosis in this case manifested by hypoxia due to hepatopulmonary syndrome, and despite cure of craniopharyngioma by surgery and radiosurgery treatment and adequate hormonal substitution therapy patient died 9 years after surgery. Growth hormone substitutional therapy in patients with hypopituitarism, and steatohepatitis may decrease liver triglyceride accumulation and prevent end-stage liver disease.

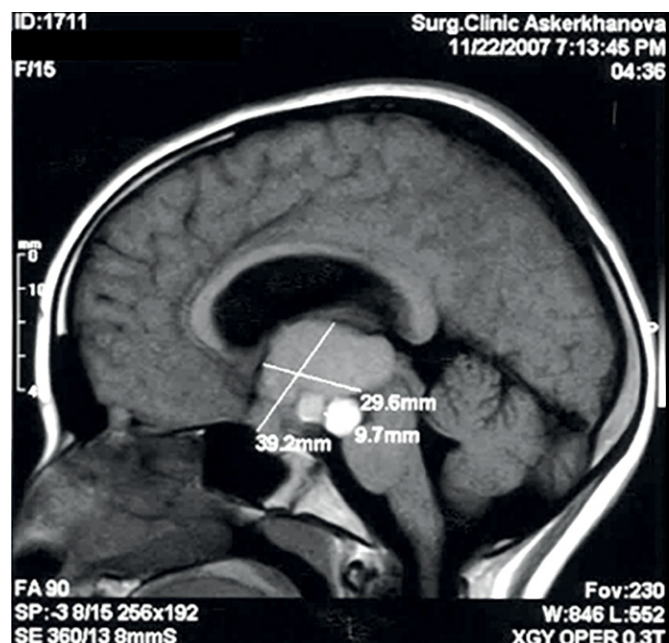
KEYWORDS: craniopharyngioma; hypopituitarism; diencephalic obesity; cirrhosis; hepatopulmonary syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

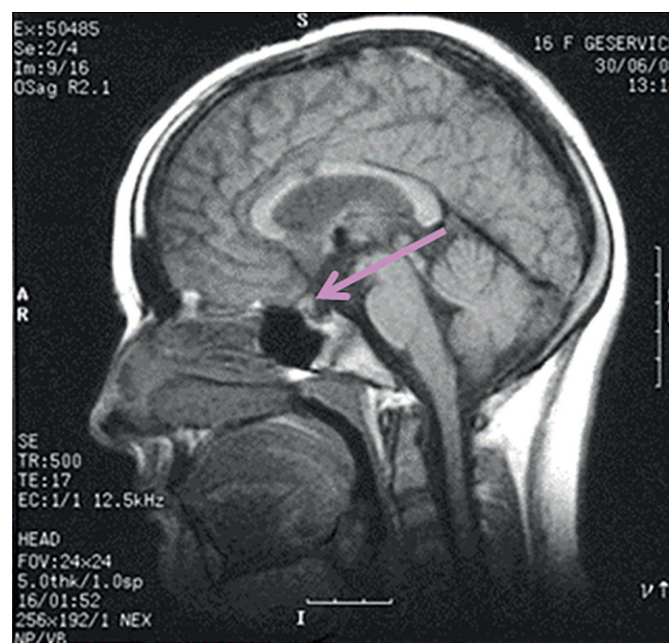
Краниофарингиомы (КФ) — доброкачественные эпителиальные опухоли дизэмбриогенетического происхождения, растущие из остатков краниофарингеального хода, который в период эмбрионального развития соединяет полость ротовой трубки с аденогипофизом. Они составляют около 6–9% всех новообразований головного мозга у детей, являясь самыми распространенными опухолями гипоталамо-гипофизарной системы [1]. Эмбриогенез и локализация опухоли обуславливают высокую частоту эндокринно-обменных нарушений у этих больных. К ним относятся дефицит гормонов передней доли гипофиза или гипопитуитаризм (недостаточность

гормона роста (ГР), вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм), несахарный диабет (НД), ожирение, гиперпролактинемия. Помимо этого, заболевание может проявляться зрительными расстройствами, симптомами повышения внутричерепного давления. Учитывая доброкачественный характер опухоли, основным методом ее лечения является хирургическое удаление.

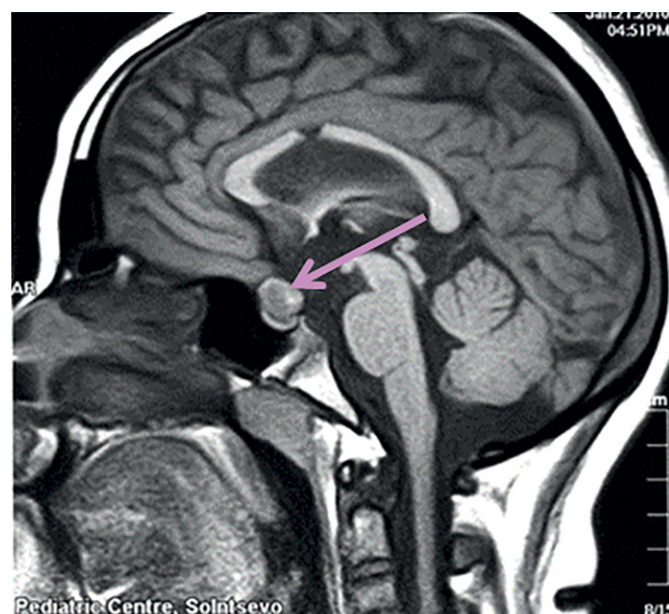
Даже частичное удаление опухоли, как правило, приводит к нарастанию эндокринного дефицита [2]. Опухоль локализуется вблизи жизненно важных структур (зрительных путей, гипофиза, сосудов виллизиева круга, диэнцефальной области), поэтому агрессивная хирургическая тактика может способствовать повреждению этих структур, приводя к нарастанию частоты



А



Б



В



Г

Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки в динамике.

А — до операции; Б — через 6 мес после субтотального удаления краниофарингиомы (определяется небольшой остаток опухоли в хиазмально-селлярной области); В — рецидив опухоли (увеличение остатка) через 2 года после удаления перед радиохирургическим лечением; Г — уменьшение остатка опухоли через год после радиохирургического лечения.

зрительных, диэнцефальных нарушений [3], НД [4] и дефицита гормонов передней доли гипофиза [5]. Особой проблемой является диэнцефальное ожирение, поражающее, по данным литературы, до 50% больных с КФ после хирургического лечения [6]. У больных диэнцефальным ожирением развивается ряд метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, что приводит к повышению инвалидизации и смертности в данной группе пациентов [1, 7–9].

Одним из последствий диэнцефального ожирения является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая может приводить к циррозу печени.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

У пациентки А.Ш. с 13 лет отмечены замедление роста и остановка полового созревания. В 15 лет появились головные боли, к которым через несколько месяцев присоединились рвота, снижение остроты зрения до 0,4 на оба глаза, правосторонняя гомонимная гемианопсия. При МРТ выявлена мультикистозная интраэкстравентрикулярная КФ (рис. 1А), окклюзионная гидроцефалия. В январе 2008 г. (15,9 года) поступила в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко для хирургического лечения.

Таблица 1. Динамика показателей уровней гормонов у пациентки до, через 1 мес и через 5 лет после операции*

Показатель (референсные значения)	До операции	Через 1 мес после операции	Через 5 лет после операции при манифестации ГПС
ТТГ, мЕд/л (0,4–4,0)	2,4	4,3	0,01
Свободный Т4, пмоль/л (11–25)	21,5	7,2	14,3
Кортизол, нмоль/л (140–640)	563	93	120
Пролактин, мЕд/л (40–550)	327	912	340
ЛГ, Ед/л	0,4	0,2	<0,1
ФСГ, Ед/л	1,7	0,8	<0,1
Эстрадиол, пмоль/л (100–905)	<70	<70	99
ИФР-1, нг/мл (120–480)	67	96	<25
Инсулин, мкЕ/мл (2,7–10,5)	8,8	42	33
НОМА (до 3)	1,96	11,6	7,2

*До операции пациентка не получала заместительную гормональную терапию, при обследовании через месяц после операции получала десмопрессин, через 5 лет — препараты десмопрессина, гидрокортизона, левотироксина, половые гормоны.

ТТГ — тиреотропный гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ИФР — инсулиноподобный фактор роста.

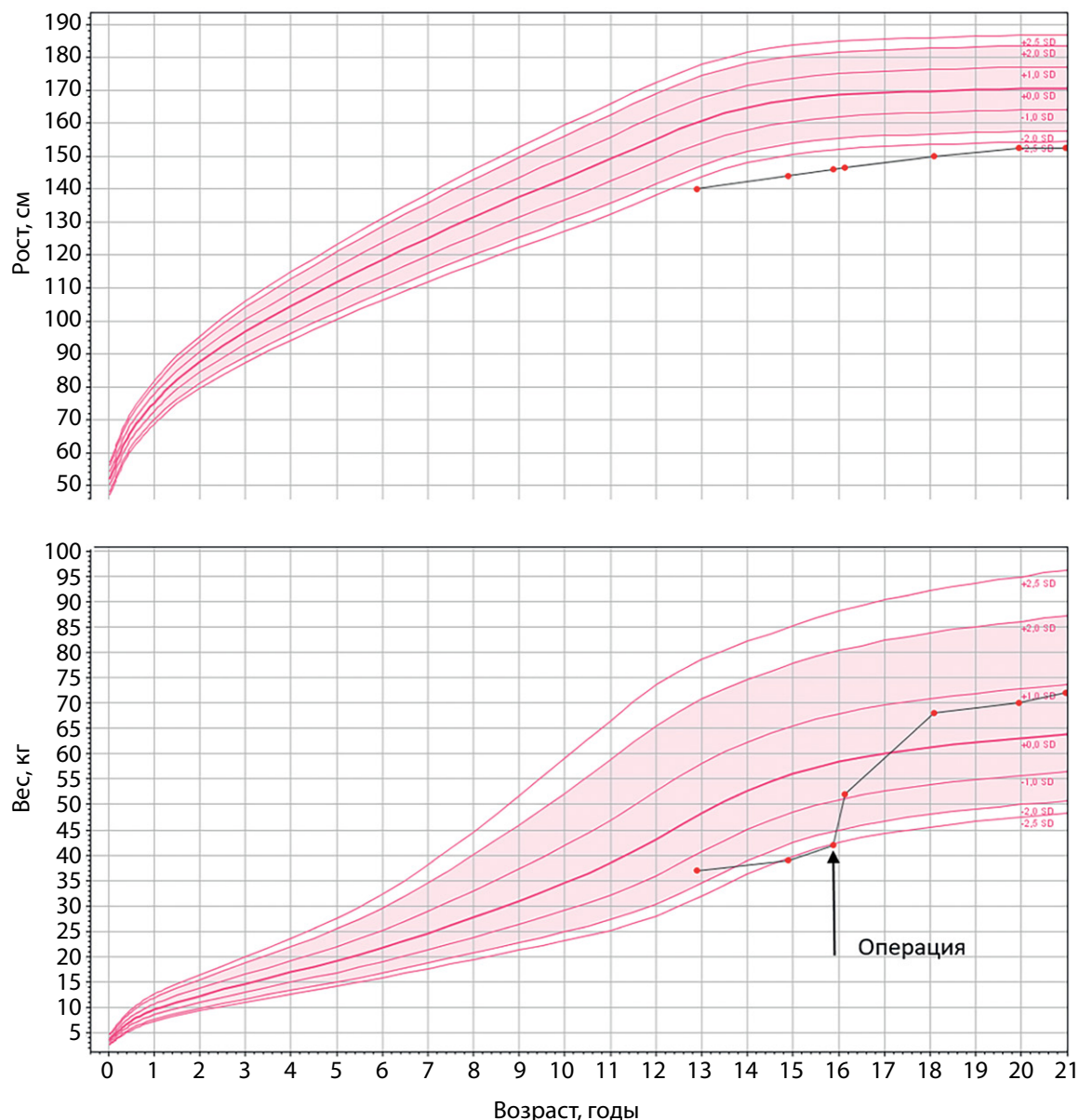


Рисунок 2. Динамика роста и веса пациентки до и после операции.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

По данным обследования: до операции рост 145 см (SDS роста -2,7, рост матери 156 см, отца 175 см), вес 38 кг (индекс массы тела (ИМТ) 18,1 кг/м²). Половое развитие по Таннеру 2, менструаций не было. В анализе крови до операции выявлено снижение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и половых гормонов, остальные показатели в пределах нормы (табл. 1). Диагностирован дефицит ГР, вторичный гипогонадизм.

Лечение.

Больная была оперирована — проведено субтотальное удаление опухоли комбинированным доступом (транскаллезным и птериональным) (рис. 1Б). После операции развился НД, назначен десмопрессин. Ранний послеоперационный период протекал тяжело — отмечались электролитные расстройства (уровень натрия колебался в пределах 125–155 нМ/л), в течение 2 нед проводилась интенсивная терапия в реанимационном отделении. После стабилизации показателей электролитного обмена девочка выписана.

Исход и результаты последующего наблюдения.

При обследовании через 2 мес после операции выявлено снижение уровней свободного тироксина (Т4) и кортизола в сыворотке крови (см. табл. 1), диагностирован пангипопитуитаризм, назначена заместительная терапия (левотироксин, гидрокортизон). Через 6 мес после операции к терапии добавлены половые гормоны (препараты эстрадиола и прогестерона). Также после операции пациентка начала быстро прибавлять в весе, невзирая на соблюдение гипокалорийной диеты (через 2 мес после операции масса тела увеличилась с 38 до 52 кг) (рис. 2).

В феврале 2010 г. (через 2 года после хирургического лечения) при очередной контрольной МРТ выявлен рецидив опухоли небольших размеров, расположенный

эндосупраселлярно (рис. 1В). Проведено стереотаксическое радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож с предписанной дозой 12 Гр, предписанной изодозой 50% на мишень объемом 1,1 см³. В динамике после облучения остаток опухоли уменьшился (рис. 1Г).

По данным обследования, через 2 года после операции перед радиохирургическим лечением беспокоят слабость, отечность (преимущественно лица, верхних и нижних конечностей), эпизоды гипертермии до 39,5°C без катаральных явлений и других признаков инфекции, приступы тошноты, изжоги (при эзофагогастродуоденоскопии выявлен эрозивный гастродуоденит), периодически образование трофических язв на пальцах ног. Принимает левотироксин 75 мкг, гидрокортизон 7,5 мг в сутки, десмопрессин интраназально 40 мкг в сутки, 17-β-эстрадиол трансдермально 1 мг в сутки, микроионизированный прогестерон 200 мг с 16-го дня цикла 10 дней, урсодезоксихолевую кислоту 500 мг в сутки, метформин 1500 мг в сутки. Антропометрические характеристики: рост 150 см, вес 68 кг (ИМТ 30,2 кг/м²), ЧСС 92 в 1 мин, АД 100/70 мм рт. ст. Менструации на фоне заместительной терапии регулярные. В анализе крови отмечалась тенденция к гипохромной анемии (гемоглобин 114 г/л), умеренное повышение печеночных ферментов (АЛТ 59 Ед/л, АСТ 65 Ед/л, ГГТ 128 Ед/л), повышение уровня глюкозы натощак до 6,2 ммоль/л при нормальном уровне гликированного гемоглобина (табл. 2), гипернатриемия 155 ммоль/л (норма 135–145). По данным анализа крови на гормоны пациентка скомпенсирована по гормональным показателям, отмечается повышение индекса инсулинорезистентности (НОМА) до 11,6 (см. табл. 1). На УЗИ органов брюшной полости были отмечены увеличение печени, признаки жирового гепатоза.

Через 4 года после операции (с марта 2012 г.) усилились отеки (по утрам в основном лица и верхних конечностей, вечером — нижних конечностей), появился акроцианоз, с осени 2012 г. появились синкопальные

Таблица 2. Динамика показателей общего и биохимического анализа крови у пациентки до, через 2 года и через 5 лет после операции

Показатель (референсные значения)	До операции	Через 2 года после операции	Через 5 лет после операции при манифестации ГПС
Гемоглобин, г/л (120–140)	140	114	178
Эритроциты (3,9–7,7 × 10 ¹²)	4,85	3,9	6,8
Цветовой показатель (0,85–1,05)	-	0,78	0,77
MCV (84–96), фл	86,4	79	77
Тромбоциты (150–400)	352	420	136
Глюкоза, ммоль/л (3,3–5,5)	5,0	6,2	4,9
АЛТ, Ед/л, (до 40)	30	59	38
АСТ, Ед/л (до 40)	21	69	32
ГГТ, Ед/л (до 40)	40	128	80
Билирубин общий, мкмоль/л (5–20)	11,5	20,5	31
Общий белок, г/л (65–85)	82	76	80
Альбумин, г/л (35–50)	49	44	38
Гликированный гемоглобин, % (до 6,1)	4,7	5,5	6,1

АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; MCV — средний объем эритроцита; ГПС — гепатопульмональный синдром.



Рисунок 3. Внешний вид пациентки.

А — цианоз носогубного треугольника; Б — изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек и акроцианоз.

состояния частотой 1 раз в 2–3 нед. По данным обследования в феврале 2013 г. (через 5 лет после операции) ИМТ увеличился до 31,6 кг/м². Отмечается одышка, усиливающаяся в вертикальном положении (платипноэ), цианоз носогубного треугольника и ногтевых фаланг, характерные изменения фаланг пальцев по типу барабанных палочек (рис. 3). ЧСС 98 в 1 мин, АД 110/70 мм рт. ст. В общем анализе крови было выявлено повышение уровня гемоглобина до 178 г/л, эритроцитоз до $6,8 \times 10^{12}$, снижение уровня тромбоцитов до 136×10^9 (табл. 2). В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня билирубина до 31 мкмоль/л, повышение ГГТ до 80 Ед/л (см. табл. 2). По данным эхокардиографии признаков легочной гипертензии не отмечено, гемодинамически незначимое провисание митрального клапана. Суточное мониторирование ЭКГ и АД без патологии, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки без патологии. Учитывая признаки хронической гипоксии неясного генеза, в апреле 2013 г. обследована в НМИЦ терапии и профилактической медицины МЗ РФ. При пульсоксиметрии сидя выявлена существенная разница в показателях сатурации крови верхних и нижних конечностей: 65 и 95% соответственно. В горизонтальном положении сатурация крови на верхних и нижних конечностях составляла 70%, то есть отмечалась ортодексия — снижение сатурации при переходе в вертикальное положение. По данным проведенного дополнительного обследования в анализе кислотно-щелочного состояния артериальной крови выявлено снижение парциального давления кислорода (pO_2) до 26 мм рт. ст. (норма 75–100). УЗИ органов брюшной полости выявило диффузное увеличение печени и селезенки, признаки жирового гепатоза. При МСКТ органов средостения и брюшной полости выявлена

гепатоспленомегалия, расширение портальной вены. При пункции костного мозга патологии не выявлено (пунктат гипоклеточный, мегакариоциты в достаточном количестве).

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены рестриктивные изменения: снижение общей емкости легких (TLC) до 79%, жизненной емкости легких (VC) до 66%, форсированной жизненной емкости легких (FVC) до 66%, выраженное снижение диффузионной способности легких (DLCO) до 30,5%.

Таким образом, у пациентки отмечались признаки хронической гипоксемии: синкопальные состояния, цианоз, изменения ногтевых фаланг и ногтей, компенсаторная эритремия, снижение pO_2 артериальной крови. Как причины этого состояния исключены патология крови, сердца, легких и дыхательных путей. Учитывая гепатомегалию с признаками портальной гипертензии, гиперспленизм (увеличение селезенки и тромбоцитопения), был заподозрен гепатопульмональный синдром (ГПС), при котором отмечается расширение легочных сосудов и шунтирование крови в них. Характерными клиническими симптомами ГПС являются платипноэ и ортодексия, которые отмечались у пациентки. Для визуализации сброса крови была проведена эхокардиография с пузырьковым контрастированием (Bubble test, проба с ажитированным физиологическим раствором) — после контрастирования правых отделов сердца на 4-м сокращении было выявлено также контрастирование левых отделов, что свидетельствует о наличии внутривенных шунтов легочных артерий с легочными венами и вследствие этого нарушении газообмена в легких.

Пациентка дополнительно обследована гепатологом. Анализ на гепатиты отрицательный. Антинуклеарные и антимитохондриальные антитела отрицательные. Церулоплазмин 0,33 мг/л (норма 0,2–0,6).

Эластография печени: зарегистрировано 10 валидных изменений печеночной ткани. Медиана значений составила 34,3 кПа ($k25-k75 = 8,6$ кПа), что соответствует степени фиброза F4 по шкале METAVIR.

Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы с цветовым картированием кровотока: нижняя полая вена диаметром до 14–15 мм, на вдох коллабирует менее 50%. На фоне признаков гепатоспленомегалии и выраженных диффузных изменений печени (фиброза) воротная вена расширена до 15–16 мм, селезеночная — до 11 мм. Кровоток по воротной вене до 11–12,5 см/с, гепатопетального типа с низкой фазностью. Ветви воротной вены минимально расширены. Заключение: эхо-признаки гепатоспленомегалии, фибросклеротических изменений паренхимы печени, синдрома портальной гипертензии. Косвенные признаки легочной гипертензии.

Был диагностирован фиброз печени 4-й стадии, что соответствует циррозу печени по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association Study Liver Disease, EASL) 2016 г. [10] с портальной гипертензией, ГПС тяжелой степени. Пациентке назначена оксигенотерапия, на фоне которой уменьшилась одышка, регрессировали приступы утраты сознания, показатели оксигенации крови по данным пульсоксиметрии на верхних и нижних конечностях увеличились до 89% сидя и 93% лежа. Рекомендован курсовой прием гепатопротекторов. Также рекомендована биопсия печени, от которой родственники отказались. Несмотря на отсутствие выраженной печеночно-клеточной недостаточности, учитывая наличие ГПС, рекомендовано решение вопроса о трансплантации печени.

Пациентка продолжала получать заместительную и симптоматическую терапию, с осени 2016 г. ее состояние стало быстро ухудшаться, развилась полиорганная недостаточность, и в феврале 2017 г. в возрасте 22 лет она скончалась. При этом в течение 7 лет после окончания комбинированного лечения (удаление опухоли и радиохирurgia) рецидива КФ выявлено не было. Таким образом, причиной смерти стала не прогрессия опухоли, а цирроз печени, развившийся на фоне серьезных метаболических нарушений в результате травмы гипоталамуса.

ОБСУЖДЕНИЕ

КФ — это доброкачественная опухоль, поэтому основным методом лечения данной патологии является ее удаление. Долгие годы ведущие мировые нейрохирурги считали оптимальным методом лечения максимально радикальное удаление, публикуя многочисленные серии наблюдений, в том числе у детей [7, 9]. Основное внимание уделялось сохранности зрения и других неврологических функций. Эндокринные нарушения при удалении КФ считались неизбежными и приемлемыми, причем исследователи в основном концентрировались на гормональном дефиците, а не на диэнцефальных проблемах, которые развиваются вследствие травмы гипоталамуса.

Гипоталамус, располагающийся в диэнцефальной области и имеющий объем всего 4 мл, является важнейшим центром регуляции энергетического гомеостаза.

Помимо синтеза пептидов, стимулирующих секрецию гормонов гипофиза, он содержит группы ядер, играющих важную роль в синхронизации биологических и циркадных ритмов, регулирует баланс симпатической и парасимпатической нервной системы. Гипоталамические ядра взаимодействуют со многими гормонами и пептидами (включая лептин, инсулин, пептиды семейства игрек, грелин), а также глюкозой, жирными кислотами, аминокислотами, регулируя потребление пищи и расход энергии. Основными гипоталамическими регуляторами энергообмена являются проопиомеланокортин (ПОМК), нейрпептид Y и агутиподобный пептид.

В 1996 г. впервые J. de Vile и соавт. [1] показали, что степень инвалидизации пациентов после удаления КФ зависит от возраста и наличия диэнцефальных нарушений, основным внешним проявлением которых является диэнцефальное ожирение. Данное ожирение сопровождается слабостью, снижением физической активности, снижением основного обмена, повышенным аппетитом, дисбалансом вегетативной нервной системы (повышением парасимпатического и снижением симпатического тонуса) [11]. У нашей пациентки после операции по удалению опухоли, помимо пангипопитуитаризма и НД, развилось выраженное диэнцефальное ожирение. Такое ожирение также сопровождается гиперсекрецией инсулина и инсулинорезистентностью, могут развиваться нарушения углеводного обмена (у нашей пациентки нарушение гликемии натощак на фоне повышенного НОМА). К сожалению, при данном виде ожирения модификация образа жизни (правильное питание и физические нагрузки) малоэффективна.

Гипоталамус также является важным центром регуляции циркадных ритмов, температурного баланса, водного и электролитного обмена. У нашей пациентки, помимо ожирения, наблюдались другие последствия травмы диэнцефальной области: эпизоды гипертермии, вероятно, центрального генеза, склонность к гипернатриемии, обусловленная нарушением чувства жажды, нарушение трофики тканей (эрозивный гастрит, трофические язвы пальцев ног).

Выраженность диэнцефальных нарушений зависит от степени травмы гипоталамуса. Благодаря работе J. De Vile и соавт. к мировому медицинскому сообществу постепенно стало приходить понимание, что поражение диэнцефальной области приводит к необратимым последствиям и в отличие от дефицита гормонов гипофиза не корректируется медикаментозно. Было предложено учитывать факторы риска травмы гипоталамуса, наиболее важным из которых является оценка предоперационных МРТ. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что степень поражения гипоталамуса по данным МРТ у больных с КФ напрямую коррелирует не только с риском развития ожирения, но и с тяжестью послеоперационного периода, развитием психоэмоциональных и когнитивных нарушений [12]. Шкала оценки инвазии опухолью гипоталамуса по МРТ была разработана другими нейрохирургами [13], было выделено три степени вовлечения гипоталамуса в опухоль до операции. При наличии инвазии до операции рекомендовано намеренно нерадикально удалять опухоль, чтобы избежать тяжелой инвалидизации пациентов.

Это привело к тому, что во многих ведущих клиниках хирургия стала более консервативной. Например, по данным ведущей клиники Роттердама, частота тотального удаления КФ снизилась с 22% в 1980–1989 гг. до 12% после 2010 г., а частота субтотального удаления увеличилась с 30% в 1980–1989 гг. до 71% после 2010 г. [14]. Такая тактика привела к снижению частоты морбидного ожирения и тяжелых неврологических нарушений.

При радикальном удалении КФ значительно увеличивается риск рецидива опухоли, поэтому в таких случаях может быть рекомендовано проведение лучевой терапии (радиохирургического лечения) после операции. У нашей пациентки через 2 года после операции отмечался продолженный рост опухоли, который был успешно пролечен с помощью радиохирургического метода на аппарате Гамма-нож.

Работа E. Elowe-Gruau и соавт., обобщившая результаты одного центра Necker (Париж, Франция) показала, что более консервативная хирургическая тактика, направленная на снижение риска травмы гипоталамуса с последующим облучением, достоверно снижает риск тяжелого ожирения, не увеличивая риск рецидива опухоли [4]. Исследователи сравнили историческую когорту операций с 1985 по 2002 гг. (n=37) более агрессивной хирургии с проспективной когортой детей (n=38), оперированных между 2002 и 2010 гг. В проспективной когорте использовалась более консервативная тактика при риске травмы гипоталамуса. Тяжелое ожирение достоверно чаще развивалось в исторической когорте (54 и 28% соответственно). Также, несмотря на использование лучевой терапии, которую традиционно связывают с нарастанием гипопитуитаризма, частота гипогонадизма, гипокортицизма и НД была достоверно ниже в проспективной когорте.

В когортных исследованиях было показано, что смертность больных с КФ значительно выше, чем в популяции, — относительный риск составляет от 2,88 до 9,28 [2]. При этом риск сердечно-сосудистой смерти повышается в 3–19 раз, женщины имеют более высокий риск, чем мужчины [15]. Дизэнцефальное ожирение является серьезным фактором риска сердечно-сосудистой смерти, так, в частности, у пациентов с КФ чаще, чем в популяции, встречается обструктивное апноэ [16]. Помимо ожирения, гипопитуитаризм также может быть причиной повышения сердечно-сосудистой смертности — это некомпенсированный дефицит ГР, терапия препаратами гидрокортизона в высоких дозах (в среднем 15–30 мг в сутки в исторических когортах), а также неадекватная терапия половыми гормонами у женщин (с применением контрацептивных препаратов или отсутствие терапии половыми гормонами) [17]. Другие исследования также показывают повышение смертности от острых инфекций и вторичных опухолей (при применении лучевой терапии) [14].

У обсуждаемой нами пациентки на фоне дизэнцефального ожирения развилась НАЖБП, которая в настоящее время является самой распространенной болезнью печени в развитых странах. Распространенность НАЖБП составляет около 80% среди лиц с ожирением и 16% среди лиц с нормальным ИМТ [18]. НАЖБП связана с метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением, синдромом поликистозных яичников.

НАЖБП — часто встречающееся осложнение гипоталамического ожирения, у взрослых пациентов с КФ, поражающей гипоталамическую область, ее частота составляет около 50% [19], по данным другого исследования, в общей популяции взрослых пациентов, лечившихся в детстве по поводу КФ, даже выше — около 68% [20]. По данным этого исследования, наличие НАЖБП коррелировало не с ИМТ пациента, а с количеством жировой ткани и индексом инсулинорезистентности НОМА. Развивается она в среднем через 4–5 лет после операции, как и в нашем клиническом наблюдении. Высокая частота НАЖБП у пациентов с КФ говорит о важности мониторингирования печеночных показателей.

Цирроз печени — это нередкое осложнение у пациентов с НАЖБП, однако ГПС — это малоизвестное осложнение заболеваний печени, основным проявлением которого является гипоксемия на фоне заболеваний печени при отсутствии кардиореспираторных заболеваний. У описанной пациентки отмечалась характерная клиническая картина гипоксемии на фоне ГПС: акроцианоз, изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол, синкопальные состояния, компенсаторная эритропения, снижение оксигенации крови.

Причиной этого состояния является нарушение оксигенации крови в легких, вызванное дилатацией сосудов легких и реже — развитием плевральных и легочных артериовенозных шунтов на фоне портальной гипертензии [10]. Впервые гипоксемия при печеночной патологии была описана Flückiger еще в 1884 г. Патогенез этого состояния до конца не ясен, по некоторым данным, вазодилатация легочных сосудов связана с неадекватным синтезом или метаболизмом в поврежденной печени вазоактивных субстанций, важную роль среди которых играет оксид азота [21].

После трансплантации печени восстанавливается нормальный газообмен в легких, поэтому, согласно клиническим рекомендациям EASL, ГПС является показанием к трансплантации печени, независимо от степени ее поражения [10].

В литературе есть несколько сообщений о развитии ГПС у больных с гипопитуитаризмом и гипоталамическим ожирением [22], в том числе после удаления КФ [23]. НАЖБП течет более агрессивно у пациентов с гипопитуитаризмом и поражением дизэнцефальной области, чем в общей популяции. Одна из причин этого — дефицит ГР. Дефицит ГР связан с дислипидемией и увеличением количества внутripеченочного жира, при акромегалии, наоборот, у пациентов отмечается снижение содержания висцерального и печеночного жира [24].

Наша пациентка получала адекватную заместительную терапию гипопитуитаризма, за исключением ГР. В случаях НАЖБП на фоне дефицита ГР терапия ГР может оказать благоприятный эффект, уменьшая степень накопления липидов в печени. В частности, был описан пациент с герминативно-клеточной опухолью и гипоталамическим ожирением, перенесший трансплантацию печени в связи с циррозом печени, у которого заместительная терапия ГР после трансплантации привела к нормализации печеночных ферментов и снижению содержания жиров в печени по данным КТ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном случае рассмотрено клиническое наблюдение пациентки с КФ, у которой после удаления опухоли в результате травмы диэнцефальной области развились ожирение и цирроз печени на фоне НАЖБП, манифестировавшей с ГПС. Улучшить прогноз у пациентов с КФ поможет мультидисциплинарный подход с оценкой риска радикального удаления опухоли на дооперационном этапе. Заместительная терапия дефицита ГР, возможно, снизит риск развития НАЖБП у пациентов с диэнцефальным ожирением, получавших лечение опухолей мозга.

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. Мазеркина Н.А. — сбор и обработка материала, интерпретация результатов, написание текста, подготовка рукописи; Саватеев А.Н. — сбор и обработка материала, подготовка рукописи, интерпретация результатов, написание текста; Горелышев С.К. — критическая интерпретация результатов, внесение существенной правки, одобрение финальной версии; Маряшев С.А. — сбор и обработка материала, интерпретация результатов, написание текста, подготовка рукописи; Береговская С.А. — сбор и обработка материала, интерпретация результатов, внесение существенной правки; Коновалов А.Н. — критическая интерпретация результатов, внесение существенной правки, одобрение финальной версии. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или доброверностью любой части работы.

Согласие пациента. Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, et al. Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg.* 1996;85(1):73-81. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.1.0073>
- Müller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev.* 2014;35(3):513-543. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1115>
- Müller HL, Gebhardt U, Teske C, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):17-24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0158>
- Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood Craniopharyngioma: Hypothalamus-Sparing Surgery Decreases the Risk of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2376-2382. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3928>
- Clark AJ, Cage TA, Aranda D, et al. A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Child's Nerv Syst.* 2013;29(2):231-238. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-012-1926-2>
- Lena G, Paredes AP, Scavarda D, Giusiano B. Craniopharyngioma in children: Marseille experience. *Child's Nerv Syst.* 2005;21(8-9):778-784. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-005-1207-4>
- Lee Y-Y, Wong T-T, Fang Y-T, et al. Comparison of hypothalamopituitary axis dysfunction of intrasellar and third ventricular craniopharyngiomas in children. *Brain Dev.* 2008;30(3):189-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.07.011>
- Özyurt J, Thiel CM, Lorenzen A, et al. Neuropsychological Outcome in Patients with Childhood Craniopharyngioma and Hypothalamic Involvement. *J Pediatr.* 2014;164(4):876-881.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.010>
- Zhang YQ, Ma ZY, Wu ZB, et al. Radical Resection of 202 Pediatric Craniopharyngiomas with Special Reference to the Surgical Approaches and Hypothalamic Protection. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(6):435-443. doi: <https://doi.org/10.1159/000172965>
- Roth CL. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
- Roth CL. Hypothalamic Obesity in Patients with Craniopharyngioma: Profound Changes of Several Weight Regulatory Circuits. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:43. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00049>
- Ondruch A, Maryniak A, Kropiwnicki T, et al. Cognitive and social functioning in children and adolescents after the removal of craniopharyngioma. *Child's Nerv Syst.* 2011;27(3):391-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1301-0>
- Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg Pediatr.* 2007;106(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.3171/ped.2007.106.1.3>
- Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Janssen JAMJL, et al. Very long-term sequelae of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):755-767. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0044>
- Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary.* 2013;16(1):46-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0428-2>
- Müller HL. Increased Daytime Sleepiness in Patients with Childhood Craniopharyngioma and Hypothalamic Tumor Involvement: Review of the Literature and Perspectives. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/519607>
- Tomlinson J, Holden N, Hills R, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357(9254):425-431. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04006-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04006-X)
- Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9330-9337. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>
- Hoffmann A, Bootsvelde K, Gebhardt U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):389-397. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0422>
- Jung SY, Lee YJ, Lee HJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):189-196. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.3.189>
- Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 1995;8(11):1883-1885. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08111883>
- Fujio A, Kawagishi N, Echizenya T, et al. Long-Term Survival with Growth Hormone Replacement after Liver Transplantation of Pediatric Nonalcoholic Steatohepatitis Complicating Acquired Hypopituitarism. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(1):61-67. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.235.61>
- Jung D, Seo GH, Kim Y-M, et al. Hepatopulmonary syndrome caused by hypothalamic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma: a case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):51-55. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.1.51>
- Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, et al. Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4218-4225. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01210>

Рукопись получена: 11.01.2021. Одобрена к публикации: 03.10.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мазеркина Надежда Александровна**, д.м.н., профессор [Nadia A. Mazerkina MD, PhD, Professor]; адрес: 125047 Москва, 1-я Тверская-Ямская, 16 [address: 16, 4 Tverskaya-Yamskaya, 125047, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>; eLibrary SPIN: 1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru

Саватеев Александр Николаевич, к.м.н. [Alexander N. Savateev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>; eLibrary SPIN: 4505-7703; e-mail: asavateev@nsi.ru

Горелышев Сергей Кириллович, д.м.н., профессор [Sergey K. Gorelyshev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>; eLibrary SPIN: 6686-3132; e-mail: sgorel@nsi.ru

Маряшев Сергей Алексеевич, д.м.н. [Sergey A. Mariashev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0108-0677>; eLibrary SPIN: 3980-1278; e-mail: mars@nsi.ru

Береговская Светлана Александровна [Svetlana A. Beregovskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0192-186X>; eLibrary SPIN: 1119-4245; e-mail: beregsa@mail.ru

Коновалов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexandre N. Konovalov, MD, PhD, Professor, Acad. RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-6568>; eLibrary SPIN: 1462-1783; e-mail: AKonovalov@nsi.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазеркина Н.А., Саватеев А.Н., Горелышев С.К., Маряшев С.А., Береговская С.А., Коновалов А.Н. Гепатопульмональный синдром — редкая манифестация цирроза печени у пациентки с диэнцефальным ожирением после удаления краниофарингиомы // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 58-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12723>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazerkina NA, Savateev AN, Gorelyshev SK, Mariashev SA, Beregovskaya SA, Konovalov AN. Hepatopulmonary syndrome: a rare manifestation of cirrhosis in patient with diencephalic obesity and nonalcoholic fatty liver disease after surgery for craniopharyngioma. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):58-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12723>



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ»

© В.А. Петеркова¹, О.Б. Безлепкина¹, Н.В. Болотова², Е.А. Богова¹, О.В. Васюкова¹, Я.В. Гирш³, А.В. Кияев⁴, И.Б. Кострова⁵, О.А. Малиевский⁶, Е.Г. Михайлова⁷, П.Л. Окороков^{1*}, Е.Е. Петряйкина⁸, Т.Е. Таранушенко⁹, Е.Б. Храмова¹⁰

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

³Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, Сургут, Россия

⁴Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁵Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева, Махачкала, Россия

⁶Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁷Детская городская клиническая больница №1 им. Н.Н. Ивановой, Самара, Россия

⁸Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

¹⁰Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Ожирение у детей является актуальной проблемой детской эндокринологии в связи с широкой распространенностью, развитием метаболических нарушений и их устойчивым трекингом во взрослую жизнь. Разработанные клинические рекомендации являются основным рабочим инструментом практикующего врача. В них кратко и структурированно изложены основные сведения об эпидемиологии и современной классификации ожирения, методах его диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; ожирение; дети.

CLINICAL GUIDELINES «OBESITY IN CHILDREN»

© Valentina A. Peterkova¹, Olga B. Bezlepina¹, Nina V. Bolotova², Elena A. Bogova¹, Olga V. Vasyukova¹, Yana V. Girsh³, Alexey V. Kiyaev⁴, Irina B. Kostrova⁵, Oleg A. Malievskiy⁶, Evgeniia G. Mikhailova⁷, Pavel L. Okorokov^{1*}, Elena E. Petryaykina⁸, Tatiana E. Taranushenko⁹, Elena B. Khramova¹⁰

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

³Surgut State University, Surgut, Russia

⁴Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁵N.M. Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russia

⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁷Children's City Clinical Hospital № 1 named after N. N. Ivanova, Samara, Russia

⁸Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁹Krasnoyarsk State Medical University named after V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

¹⁰Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Childhood obesity is an urgent problem of pediatric endocrinology due to the widespread occurrence, the development of metabolic complications and their steady tracking into adulthood. The developed clinical guidelines are the main working tool of the practitioner. They briefly and structurally present the main information about the epidemiology and modern classification of obesity, methods of its diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: clinical guidelines; obesity; children.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертензия
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИМТ — индекс массы тела

ИР — инсулинорезистентность
ИРИ — иммунореактивный инсулин
КТ — компьютерная томография
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
ЖКБ — желчнокаменная болезнь

НПР	— нервно-психическое развитие
ОГТТ	— оральный глюкозотолерантный тест
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ПОМК	— проопиомеланокортин
САД	— систолическое артериальное давление
СССГ	— глобулин, связывающий половые стероиды
СД	— сахарный диабет
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
SDS	— коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)
ТЗ	— трийодтиронин

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) ожирение — ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности.

Гипоталамическое ожирение — ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом.

Ятрогенное ожирение — ожирение, связанное с длительным приемом лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, антидепрессантов и др.).

Синдромальное ожирение — ожирение, развивающееся при хромосомных и других генетических синдромах (Прадера–Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, псевдогипопаратиреозе и др.).

Моногенное ожирение — ожирение, развивающееся вследствие мутации в гене (лептин, рецептор лептина, рецептор меланокортинов 3 и 4 типа, проопиомеланокортин (ПОМК), проконвертаза 1 типа, рецептор нейротрофического фактора — тропомиозин-связанная киназа В).

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

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

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [1, 2].

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

Ожирение относится к многофакторным заболеваниям, возникающим в результате определенного взаимодействия генетических и негенетических причин. Роль «наследственности» в развитии ожирения доказывается разной частотой встречаемости данного заболевания в различных этнических группах и более высокой конкордантностью в развитии патологии у однояйцевых близнецов.

Самый частый вид ожирения, связанный с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности, — конституционально-экзогенное (простое, идиопатическое) ожирение.

Генетическая составляющая является определяющей для моногенных и некоторых синдромальных форм ожирения [3]. Значительно реже ожирение в детском и подростковом возрасте связано с применением лекарственных препаратов (например, глюкокортикостероидов, антидепрессантов, нейролептиков (антипсихотиков), противосудорожных препаратов) или наличием заболеваний и состояний (опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа, инсультом, гиперкортицизмом, гипотиреозом и другими нейроэндокринными заболеваниями, хромосомными нарушениями).

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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес, в 2014 г. зарегистрировано более 500 млн больных ожирением. При этом 30 млн детей и подростков Европейского региона имеют избыточную массу тела и 15 млн — ожирение (Health in the European Union. Trends and analysis. ВОЗ, 2009). Одной из самых негативных тенденций можно назвать увеличение числа избыточной массы тела у детей младшего возраста. По оценке ВОЗ, существующие тенденции могут обусловить наличие ожирения у 70 млн детей до 5 лет к 2025 г. [4].

Одно из наиболее крупных популяционных исследований в Российской Федерации, проведенное в 2004 г., включившее 13 700 детей 6–18 лет из 6 регионов (Тверская, Ростовская, Тульская, Брянская, Калужская, Орловская области и остров Сахалин) выявило избыточную массу тела у детей в 5,5–11,8% случаев, а ожирение — у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% — в городской [5]. Средний возраст обследуемых составил 13 лет. Исследование 2017–2018 гг., проведенное в г. Москве в рамках программы COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative — инициатива Европейского регионального бюро ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением), включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% детей соответственно [6].

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

- E66.0 Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.
- E66.1 Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств.
- E66.2 Крайняя степень ожирения, сопровождающаяся альвеолярной гиповентиляцией.
- E66.8 Другие формы ожирения.
- E66.9 Ожирение неуточненное.
- E67.8 Другие уточненные формы избыточности питания.

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

Классификация ожирения у детей (В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, 2014 [1, 2]).

1. По этиологии:

- **простое** (конституционально-экзогенное, идиопатическое);
- **гипоталамическое**;
- **ожирение при эндокринных заболеваниях** (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.);
- **ожирение ятрогенное**;
- **моногенное ожирение**;
- **синдромальное ожирение**.

2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность, сахарный диабет);
- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния);
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- задержка полового развития;
- ускоренное половое развитие;
- синдром гиперандрогении;
- синдром апноэ-гипопноэ;
- нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.);
- желчнокаменная болезнь.

3. По степени ожирения:

- SDS IMT 2,0–2,5 — I степень;
- SDS IMT 2,6–3,0 — II степень;
- SDS IMT 3,1–3,9 — III степень;
- SDS IMT $\geq 4,0$ — морбидное.

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

Клиническая картина определяется этиопатогенетической формой ожирения. Самая многочисленная группа, на долю которой приходится до 98–99% всех случаев ожирения, — **простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) ожирение**. Дебют заболевания чаще всего в возрасте после 5 лет или в периоде полового созревания. Как правило, ожирение прогрессирует постепенно, на фоне хороших (часто ускоренных) темпов роста. Наличие стрий, фолликулярного кератоза, полифагии, черного акантоза, артериальной гипертензии и других не всегда коррелирует со степенью ожирения. Характерно наличие избыточной массы тела и ожирения у родственников (родители, бабушки, дедушки). **Гипоталамическое ожирение** в большинстве случаев отличается быстро прогрессирующим характером, развивается после оперативного вмешательства (лучевой терапии), реже — предшествует периоду постановки диагноза. В случае краниофарингиомы для большинства пациентов характерно замедление темпов роста; для глиом — симптомы преждевременного полового развития; неврологические жалобы (головные боли, нарушение зрения) зависят от локализации и прогрессии опухоли. У детей с гипоталамическим ожирением часто отмечают нарушения ритма сна и бодрствования и поведенческие нарушения. При **моногенных формах** ожирение дебютирует в первые месяцы и годы жизни, для большинства **синдромальных форм** характерна задержка психомоторного развития.

• Скрининг на наличие моногенных и синдромальных форм ожирения **рекомендуется** детям с ранним (до 5 лет жизни) ожирением на фоне выраженной полифагии, особенно при наличии выраженного ожирения в семейном анамнезе [1, 3, 21].

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

Комментарии. Синдромальные формы ожирения характеризуются ранним дебютом ожирения и его быстрым прогрессированием. Для большинства синдромальных форм характерны задержка нервно-психического развития от умеренной до тяжелой степени выраженности, наличие дисморфических признаков и органоспецифических аномалий развития. К настоящему времени изучено не менее 30 синдромов, ассоциированных с ожирением (наиболее известные приведены в табл. 1).

Моногенные формы ожирения (табл. 2) встречаются крайне редко, отличаются ранним дебютом (с первых месяцев жизни до 1 года), полифагией. Для большинства пациентов характерно нормальное нервно-психическое развитие.

Нейроэндокринные заболевания являются редкими причинами ожирения в детском возрасте и отличаются характерными клиническими признаками. Так, для гиперкортицизма характерно снижение темпов роста наряду с прогрессирующим ожирением, тогда как появление сухости кожных покровов, непереносимости холода, быстрой утомляемости может свидетельствовать о наличии гипотиреоза.

Общие принципы дифференциальной диагностики различных форм ожирения представлены в приложении (рис. 1).

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ

Критерии установления диагноза/состояния.

В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS IMT). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как IMT, равный или более +2,0 SDS IMT, а избыточную массу тела — от +1,0 до +2,0 SDS IMT. Нормальная масса тела диагностируется при значениях IMT в пределах $\pm 1,0$ SDS IMT [1, 5, 7].

2.1. Жалобы и анамнез.

При сборе анамнеза выявляют вес при рождении, возраст дебюта ожирения, психомоторное развитие, наследственный анамнез по ожирению (включая рост и вес родителей), сахарному диабету 2 типа и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамику роста и веса, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения).

2.2. Физикальное обследование.

• Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для определения наличия и степени ожирения **рекомендуется** проводить измерения роста, SDS роста, веса с расчетом SDS IMT, окружности талии, оценивать характер распределения подкожной жировой клетчатки [1, 7, 15, 37, 54].

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

Таблица 1. Синдромальные формы ожирения

Синдром	Генетический дефект, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Прадера–Вилли (СПВ)	Болезнь импринтинга, снижение экспрессии генов отцовской аллели 15q11-q13 (<i>SNURF-SNRPN</i> , <i>MRKN3</i> , <i>MAGEL2</i> , <i>NDN</i> , <i>NPAP1</i>). В основном спорадические случаи	1/10 000–1/30 000 новорожденных	С 2 лет жизни	Мышечная гипотония с вялостью сосания, задержка психомоторного развития, низкий рост, акромикрия, лицевой дисморфизм (долихоцефалия, миндалевидный разрез глаз, гипопигментация, страбизм), гипопигментация, гипоплазия наружных половых органов (крипторхизм у мальчиков)	Гипогонадизм смешанного генеза (первичный+вторичный), вторичный гипотиреоз, СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм, апноэ сна (при проведении полисомнографии)
Барде–Бидля (СББ)	<i>BBS1</i> (11q13) <i>BBS2</i> (16q12.2) <i>BBS3</i> (3q11) <i>BBS4</i> (15q24.1) <i>BBS5</i> (2q31.1) <i>BBS6</i> (20p12) <i>BBS7</i> (4q27) <i>BBS8</i> (14q31) <i>BBS9</i> (7p14) <i>BBS10</i> (12q21.2) <i>BBS11</i> (9q33.1) <i>BBS12</i> (4q27) <i>BBS13</i> (17q23) <i>BBS14</i> (12q21.3) <i>BBS15</i> (2p15) <i>BBS16</i> (1q43) <i>BBS17</i> (3p21) <i>BBS18</i> (10q25) <i>BBS19</i> (22q12). Аутосомно-рецессивное	1/135 000–1/175 000 среди европейского населения 1/13 500–1/17 500 в изолированных этнических группах и среди населения с высоким процентом близкородственных браков	С первых лет	Низкий рост, задержка умственного развития, прогрессирующая потеря зрения (с 7–8 лет жизни), аномалии развития конечностей (синдактилия, брахидактилия, полидактилия)	Пигментная дистрофия сетчатки, аномалии строения и функции почек, гипогонадизм, нейросенсорная тугоухость
Псевдогипопаратиреоз 1 А типа	<i>GNAS</i> (20q13). Аутосомно-доминантное наследование	1/100 000–1/300 000 человек популяции	С первых лет	Низкий рост, задержка умственного развития, лунообразное лицо, короткая шея, брахидактилия, укорочение 4 и 5 карпальных и метакарпальных костей, подкожные эктопические оссификаты	Гормональная резистентность: • псевдогипопаратиреоз (высокий уровень паратормона в крови, гипокальциемия, гиперфосфатемия); • СТГ-дефицит; • гипотиреоз; • гипогонадизм

Синдром	Генетический дефект, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Ломкой Х-хромосомы	<i>FMR1</i> (Xq27.3). Х-сцепленное наследование	1/4000–1/8000 человек в популяции	С первых лет	Задержка умственного развития, высокий лоб, выступающий подбородок, большие уши, макроорхидизм, расстройств аутистического спектра	Гипогонадизм
Альстрема	<i>ALMS1</i> (2p 13-p14). Аутосомно-рецессивное	950 пациентов в мире	С первых лет	Задержка психомоторного развития, нарушение поведения, нистагм, светобоязнь, снижение зрения с 1 года жизни	Нейросенсорная тугоухость, дистрофия сетчатки, сахарный диабет 2 типа, дилатационная кардиомиопатия, нефропатия, нейросенсорная тугоухость, гипогонадизм
Боресона–Форсмана–Лемана	<i>RNF6</i> (Xq26-27). Х-сцепленное	Около 50 пациентов	С 6–7 лет, умеренное	Гипотония, выраженная задержка умственного развития, низкий рост, микроцефалия, гинекомастия, большие уши	Гипогонадизм, эпилепсия
Паллистера (ульнарно-маммарный синдром)	<i>TBX3</i> (12q24.21). Аутосомно-доминантное наследование			Дефекты локтевой кости, нарушение развития грудных желез, зубов, задержка полового созревания	
Козна	<i>SON1</i> (8q22-q23). Аутосомно-рецессивное	Менее 1000 пациентов	С 8–10 лет, умеренное	Гипотония, сниженный интеллект, выступающие передние резцы, микроцефалия, прогрессирующее снижение зрения, гипермобильность суставов	Пигментная дистрофия сетчатки, нейтропения, гипогонадизм
Карпентера	<i>RAB23</i>	1/1 000 000		«Башенная» форма черепа, синдактилия, полидактилия, гипогонадизм, сниженный интеллект	

Таблица 2. Моногенные формы ожирения

Дефицит	Тип мутации, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Лептина (<i>LEP</i>)	Гомозиготная мутация. Аутосомно-рецессивное	Менее чем у 100 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых дней жизни	Частые респираторные заболевания (иммунодефицит с дефицитом Т-клеточного звена)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, низкий или неопределяемый уровень лептина (гиполептинемия), гиперинсулинемия
Рецептора лептина (<i>LEPR</i>)	Гомозиготная мутация. Аутосомно-рецессивное	У 2–3% пациентов с ранним ожирением	Выраженное ожирение с первых дней жизни	Частые респираторные заболевания (иммунодефицит с дефицитом Т-клеточного звена)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гиперлептинемия, гиперинсулинемия
Проопиомеланокортина (<i>POMC</i>)	Гомозиготная или компаундная гетерозиготная мутация. Аутосомно-рецессивное	Менее чем у 10 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Гипопигментация (рыжий цвет волос)	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гипокортицизм, возможен гипогликемический синдром
Прогормонконвертазы 1 типа (<i>PCSK1</i>)	Гомозиготная или компаундная гетерозиготная мутация. Аутосомно-рецессивное или доминантное наследование	Менее чем у 20 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Тяжелая мальабсорбция в неонатальном периоде, полиурия, полидипсия	Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гипокортицизм (повышенные уровни РОМС, низкое содержание АКГГ), СТГ-дефицит, посттрандиальная гипогликемия (повышенный уровень проинсулина и низкое содержание инсулина в плазме), центральный несахарный диабет
<i>SIM1</i>	Транслокация хромосомы 1p22.1 и 6q16.2 гена <i>SIM1</i> . Аутосомно-доминантное наследование	Менее чем у 50 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Задержка развития, психоневрологические расстройства (эмоциональная лабильность, расстройства аутистического спектра). Артериальная гипотония. Встречаются признаки СПВ (неонатальная гипотония, дизморфия, низкий рост)	Возможно наличие эндокринопатий. Вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, СТГ-дефицит

Дефицит	Тип мутации, наследование	Встречаемость	Ожирение	Клинические признаки	Лабораторная и инструментальная диагностика
Нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его рецептора — тирозинкиназы B (NTRK2)	Гетерозиготная мутация de novo. Аутосомно-доминантное наследование	Менее чем у 10 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Задержка моторного и психоречевого развития, гиперактивность, нарушение концентрации внимания и краткосрочной памяти, низкая болевая чувствительность	
Src-подобного адаптерного белка 2 (SH2B1)	Гетерозиготная мутация. Аутосомно-доминантное наследование		Выраженное ожирение с первых лет жизни	Низкий конечный рост, задержка психоречевого развития, агрессивное поведение	Выраженная инсулинорезистентность
Киназы супрессора белков Ras 2 типа (KSR2)	Гетерозиготная мутация. Аутосомно-доминантное наследование	Около 65 пациентов в мире	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Брадикардия	Выраженная инсулинорезистентность, сниженный основной обмен
Tubby-образного белка (TUB)	Гомозиготная мутация. Аутосомно-рецессивное наследование	3 sibsa	С первых месяцев жизни	Нарушение зрения (снижение остроты), ночная слепота, тугоухость	Пигментная дистрофия сетчатки
Карбоксипептидазы (KPE) (CPE)	Гомозиготная мутация			Задержка умственного развития	Сахарный диабет 2 типа, гипогонадотропный гипогонадизм
Рецептора меланокортина 4-го типа (MC4R)	Гетерозиготная мутация, гомозиготная мутация. Аутосомно-доминантное или рецессивное наследование	У 2–6% детей с ожирением. Самая распространенная форма моногенного ожирения!	Выраженное ожирение с первых месяцев жизни	Ускорение темпов роста или высокорослость	Повышенное содержание «тощей массы» и минеральной плотности костей. Гиперинсулинемия. Артериальная гипотония

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для выявления артериальной гипертензии **рекомендуется** проводить измерение артериального давления (АД) и оценивать его с учетом пола, возраста и роста [1, 8, 9, 15, 21].

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

- Для диагностики наличия артериальной гипертензии, выявленной при обычном измерении, **рекомендуется** проведение суточного мониторирования АД [8, 9, 15, 22].

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

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для скрининга ассоциированных с ожирением заболеваний **рекомендуется** определять наличие и характер стрий, фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дерматии (у девочек — гирсутизм, акне, жирная себорея) [1, 15, 21, 37].

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

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для объективной оценки состояния ребенка **рекомендуется** оценивать стадию полового развития по шкале Таннера [1, 15, 21, 37].

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

- Всем детям с ожирением и избыточной массой тела для выявления генетических синдромов, ассоциированных с ожирением, **рекомендуется** выявлять характерные специфические фенотипические особенности (см. табл. 2) [1, 15, 21, 54].

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

2.3. Лабораторные диагностические исследования.

- Всем пациентам с ожирением с целью скрининга осложнений **рекомендовано** исследование биохимического анализа крови для выявления нарушений липидного обмена, определение активности АлАТ и АсАТ в крови в сочетании с ультразвуковым исследованием органов брюшной полости (печени) [8, 9, 10, 15, 22, 55].

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

Комментарии. Диагноз дислипидемии устанавливается при наличии 2 и более «высоких» и/или «низких» показателей: холестерин $\geq 5,2$ ммоль/л; триглицериды $> 1,3$ ммоль/л (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ (для детей старше 10 лет) ммоль/л; уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 0,9$ (мальчики) и $\leq 1,03$ (девочки) ммоль/л; уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л. Активность АлАТ, превышающая верхнюю границу нормы, установленной для данной лаборатории, у детей с признаками неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) по УЗИ при отсутствии других причин синдрома цитолиза (вирусные, метаболические поражения печени и др.) расценивается как проявление стеатогепатита [10]. В сомнительных случаях достоверная диагностика неалкогольного стеатогепатита возможна только после морфологического исследования ткани печени.

- Всем пациентам с ожирением старше 10 лет для выявления нарушений углеводного обмена **рекомендовано** проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с определением глюкозы натощак и через 120 минут [56–58].

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

Комментарии. Нецелесообразно исследование уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров для диагностики нарушений углеводного обмена, так как глюкометры не обладают достаточной точностью для убедительной постановки диагноза и могут привести к ошибкам при диагностике [56]. При клинически манифестном сахарном диабете (СД) проводить ОГТТ не рекомендуется, нарушения углеводного обмена можно диагностировать с помощью показателей гликемии натощак, постпрандиальной или в течение дня, исследованием уровня гликированного гемоглобина. Проведение ОГТТ детям с ожирением, не достигшим 10 лет, показано при наличии у ребенка дополнительных факторов риска: клинических признаков инсулинорезистентности (акантоз), гестационного диабета у матери, СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, при подозрении на врожденные синдромы, связанные с ранним развитием СД и др., и в каждом случае решается индивидуально [57].

2.4. Инструментальные диагностические исследования.

- Для скрининга НАЖБП и желчнокаменной болезни у детей и подростков с ожирением **рекомендовано** проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексного) [1, 10, 55, 56].

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

Комментарии. УЗИ помогает выявить стеатоз печени и наличие калькулезного холецистита с достаточно высокой точностью. Диагностическими ультразвуковыми признаками жирового гепатоза являются гепатомегалия, неоднородность паренхимы и ослабление ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени, обеднение сосудистого рисунка.

- Проведение ночной полисомнографии **рекомендуется** детям и подросткам с ожирением при клинических признаках синдрома обструктивного апноэ во сне: повышенная сонливость в дневное время, храп во время сна, остановки дыхания во время сна [1, 15, 21, 59].

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

Комментарии. Ночная полисомнография является золотым стандартом диагностики обструктивного апноэ во сне.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела **рекомендуется** проводить оценку фактического питания с использованием метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания с помощью пищевого дневника для назначения диетотерапии или ее коррекции [15, 21].

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

Комментарии. Для оценки фактического питания и изменений пищевого статуса используются различные методы, в том числе метод 24-часового (суточного) воспроизведения питания (ведение пищевого дневника) и метод анализа частоты потребления пищи. Метод регистрации потребляемой пищи посредством пищевого дневника является наиболее точным и достоверным в оценке фактического питания. К его недостаткам можно отнести трудоемкость метода и влияние на привычное питание пациента.

- Проведение дополнительных исследований (исследование гормонального профиля, МРТ головного мозга, молекулярно-генетические и цитогенетические методы) у детей и подростков с ожирением **рекомендовано** только при подозрении на гипоталамическую, синдромальную, эндокринную или моногенную формы ожирения [1, 9, 15, 21].

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

- Консультации профильных специалистов (врача-кардиолога, врача акушера-гинеколога, врача-офтальмолога, медицинского психолога, врача-психиатра и др.) **рекомендованы** детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением при выявлении профильных сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии, нарушений менструального цикла, депрессии и др. [1, 9, 15, 21].

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

- Оценка инсулинорезистентности (ИР) у детей и подростков с ожирением проводится по строгим показаниям и **не рекомендуется** в рутинной клинической практике [1, 15, 21].

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

Комментарии. Золотым стандартом диагностики ИР являются эугликемический и гипергликемический клэмп, а также внутривенный глюкозотолерантный тест с частыми заборами крови, оцениваемый с помощью минимальной модели Бергмана [18, 19]. К сожалению, эти тесты неприменимы в повседневной практике, так как они весьма продолжительны, дорогостоящи и инвазивны, требуют специально обученного медицинского персонала и сложной статистической обработки результатов. В повседневной практике для оценки ИР при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают значения стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным глюкозотолерантного теста [20]. Значения индекса ниже 2,6 свидетельствуют о наличии ИР [53, 60]. К показаниям для проведения глюкозотолерантного теста с оценкой ИР можно отнести наличие у пациента ранее выявленных нарушений углеводного обмена, отягощенный семейный анамнез (по СД 2 типа, гиперандрогении и др.), наличие объективных маркеров ИР — acanthosis nigricans или выраженная гиперпигментация кожных складок шеи, подмышечных или паховых областей, клинические признаки гиперандрогении.

- Детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела **рекомендуется**, по возможности, определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью анализатора состава тела человека [11–15, 63].

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

Комментарии. Биоимпедансный анализ состава тела основан на измерении электрического сопротивления тканей (импеданса) при прохождении через них низкоинтенсивного электрического тока и позволяет оценить количество жировой и тощей массы, а также воды в организме (композиционный состав тела). Исследование целесообразно для поддержания мотивационной приверженности пациента к лечению, оценки изменения композиционных параметров тела в динамике, но не является обязательным.

- Для персонификации проводимой диетотерапии детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела целесообразно, по возможности, исследование основного обмена с помощью метода непрямой респираторной калориметрии [16, 17].

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

Комментарии. Основным методом исследования основного обмена в настоящее время является непрямая респираторная калориметрия. Данная методика рекомендована Американской ассоциацией диетологов и нутрициологов и Американской академией педиатрии в качестве предпочтительного метода для оценки основного обмена у детей и подростков. Вместе с тем, учитывая дороговизну метода, необходимость дополнительного обучения врача проведению данного исследования, оценка основного обмена возможна на базе крупных центров с наличием специализированного эндокринологического отделения; не является обязательной.

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

Изменение образа жизни (диетотерапия, расширение физической активности и коррекция пищевого поведения) у детей и подростков с ожирением или избыточной массой тела, а также членов их семьи составляет основу терапии ожирения и его профилактики. В случае неэффективности модификации образа жизни возможно использование фармакологических средств, список которых у детей и подростков на сегодняшний день ограничен орлистатом и лираглутидом. Бариатрическая хирургия является еще одним методом лечения морбидного осложненного ожирения у подростков.

Целью лечения ожирения у детей и подростков является в краткосрочном периоде удержание значения SDS ИМТ (в течение 6–12 мес наблюдения), в долгосрочном периоде — уменьшение величины SDS ИМТ, достижение «избыточной массы тела» и «нормальной массы тела», нормальное физическое и соматическое развитие ребенка, развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю пищевого поведения, профилактика ассоциированных с ожирением коморбидных состояний.

3.1. Диетотерапия.

- Для контроля массы тела у детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела **рекомендовано**

формирование и поддержание норм рационального питания с учетом возрастных особенностей [16, 21, 61, 62, 64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Современный тренд в диетологии детского ожирения — нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка. Все виды диет — гипокалорийная, кетогенная, низкожировая, со сниженным гликемическим индексом и другие являются альтернативными вариантами терапии, применяются по показаниям и часто в условиях специализированных отделений.

3.2. Физические нагрузки и профилактика «малоподвижного образа жизни».

- Детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела в возрасте от 6 до 17 лет **рекомендованы** ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности (в том числе в рамках назначения комплекса упражнений (лечебной физкультуры)) в общей сложности не менее 60 минут [22–24, 64].

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

- Физические нагрузки высокой интенсивности (в том числе в рамках назначения комплекса упражнений (лечебной физкультуры)) **рекомендовано** включать в обязательный час ежедневной физической активности и выполнять не менее 3 раз в неделю [22, 23, 24].

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

Комментарии. Согласно глобальным рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность для детей и подростков в возрасте 6–17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день. Физическая активность свыше 60 минут в день дает дополнительные преимущества для здоровья. Рекомендованная ежедневная продолжительность физических нагрузок (60 минут и более) может складываться в течение дня из более коротких нагрузок (например, 2 раза в день по 30 минут). Минимально эффективными считаются 10-минутные периоды физической активности — от умеренной до высокой интенсивности.

- Для детей в возрасте 1–4 лет **рекомендуются** различные виды двигательной активности любой интенсивности в общей сложности не менее 180 минут в день для профилактики избыточной массы тела и ожирения [25].

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

Комментарии. Согласно рекомендациям ВОЗ от 2019 г. по вопросам физической активности, сна и малоподвижного образа жизни у детей до 5 лет, разработаны отдельные дефиниции по продолжительности физической активности для различных возрастных групп. Под физической активностью для детей младшего возраста подразумеваются различные игры: например, лежание на полу, с игрушками, ползание, гимнастика для малышей и т.д. Если ребенок еще не может ползать, рекомендуется проводить не меньше 30 минут в день лежания на животе.

- **Не рекомендуется** оставлять детей в возрасте от 1 до 4 лет в удерживающих устройствах более 1 ч подряд [25].

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

- Детям в возрасте 1 года **не рекомендуется** проводить время перед экраном [25].

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

- Детям в возрасте от 1 года до 4 лет **не рекомендуется** проводить более 1 ч в день перед экраном [25].

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

Комментарии. Рекомендации ВОЗ у детей до 5 лет лимитируют время, проводимое маленьким ребенком в удерживающих устройствах и перед экраном смартфона или телевизора (например, просмотр мультфильмов по телевизору или на переносных устройствах, игры на смартфонах и др.). Время, в течение которого ребенок находится в удерживающих устройствах, исключая сон, родителям стоит использовать для общения: читать сказки, рассказывать стихи, петь песенки. Под удерживающими устройствами имеются в виду различные люльки, коляски, детские кресла или переноски.

Кроме того, рекомендации ВОЗ 2019 г. определяют продолжительность сна у детей до 4 лет. Так, для детей до года длительность сна составляет 14–17 ч (в возрасте от 0 до 3 мес) или 12–16 ч (в возрасте от 4 до 11 мес), включая дневной сон. Для детей от 1 года до 2 лет длительность сна составляет 11–14 ч, включая дневной сон. Для детей от 3 до 4 лет длительность сна составляет 10–13 ч. Во всех возрастных группах важно соблюдение режима дня [25].

- Для детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела с целью профилактики гиподинамии **рекомендовано** сокращение неактивного времени, проводимого перед экраном телевизора, монитором компьютера до 2 ч в день или меньше [24, 26–29].

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

Комментарии. Необходимо сокращение времени, затрачиваемого на физически неактивные виды времяпрепровождения: телевидение, видеофильмы, компьютерные игры, «брожение» по Интернету. С первого дня и на протяжении всего 1-го месяца экранное время сокращается на 30 минут, со 2-го месяца — на 45 минут, с 3-го месяца — на 60 минут и т.д.

3.3. Медикаментозная терапия.

- Использование фармакотерапии (в комбинации с изменением образа жизни) у детей и подростков с ожирением **рекомендуется** с 12-летнего возраста при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года [21, 36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии. Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Препараты, разрешенные для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации, — это лираглутид и орлистат.

- Детям старше 12 лет с ожирением в качестве дополнения к здоровому питанию и физической

активности при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года, **может быть рекомендована** терапия лираглутидом [40, 41].

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

Комментарии. Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). На уровне гипоталамуса лираглутид, активируя рецепторы ГПП-1, усиливает сигналы насыщения и ослабляет сигналы голода, тем самым сокращая потребление пищи. Кроме того, лираглутид глюкозозависимым путем стимулирует секрецию инсулина и уменьшает секрецию глюкагона. Эффективность и безопасность лираглутида у подростков с ожирением в возрасте 12–17 лет оценена в рандомизированном клиническом исследовании SCALE TEENS. Лираглутид снижал массу тела (в среднем на 2,7 кг по сравнению с набором веса в группе плацебо +2,1 кг), уменьшал величину SDS ИМТ больше (на 0,25), чем плацебо (0,02); также отмечено большее достижение пациентами (5 и 10%) снижения массы тела в группе лираглутида по сравнению с плацебо [40, 41].

Препарат вводится подкожно 1 раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки с последующей стандартной титрацией дозы препарата согласно инструкции: доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее 1 нед. Дозу препарата следует увеличивать до тех пор, пока не будет достигнуто значение 3,0 мг (терапевтическая доза) или максимально переносимая доза. Среди побочных действий описаны диспепсические явления (снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, диарея), которые отмечаются, как правило, в первые недели лечения, в большинстве случаев носят преходящий характер и не требуют отмены терапии.

- Детям старше 12 лет при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, длительность которых составляла не менее 1 года, **может быть рекомендован** прием орлистата [21, 36].

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

Комментарии. Орлистат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в контролируемых клинических исследованиях. Согласно данным работам, средняя динамика веса в группе орлистата составила от +0,53 кг (12 мес терапии, 12 мес наблюдения, 539 подростков) [30], до –6,9 кг (6 мес терапии, 60 пациентов) [31]. Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) перед основными приемами пищи, максимальная суточная доза составляет 360 мг (3 капсулы, по 1 капсуле 3 раза в день). Длительность лечения может составлять от 3 до 12 мес.

- Метформин **не рекомендован** для лечения ожирения у детей без осложнений и коморбидных состояний [32–37].

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

Комментарии. Применение метформина в педиатрической практике разрешено в возрастной группе старше 10 лет с установленным диагнозом СД 2 типа [32–35]. Метаанализы демонстрируют умеренный положительный эффект метформина, выражающийся преимущественно в стабилизации веса и SDS ИМТ, а также улучшении метаболического профиля, инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением [34, 36]. Согласно данным, представленным Международным консорциумом детских эндокринологов по вопросам диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПЯ) у подростков, метформин оказывает благоприятное влияние на течение СПЯ у пациенток с избыточной массой тела и ожирением в краткосрочном периоде (6 мес). Также терапия метформином снижает частоту ановуляции и уровень тестостерона у пациенток с СПЯ без ожирения. [37]. Таким образом, терапия метформином «офф-лейбл» наиболее целесообразна в группе пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, входящих в группу риска развития СПЯ.

- **Не рекомендуется** назначение **октреотида** пациентам с гипоталамическим ожирением детского возраста, поскольку применение препарата ограничено данными клинических исследований и отсутствуют данные реальной практики [42, 43].

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

- Детям с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) **может быть рекомендована** терапия соматропином [66].

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

Комментарии. Согласно данным многочисленных исследований, терапия соматропином, особенно при назначении в раннем возрасте (до развития ожирения), приводит к улучшению антропометрических параметров и композиционного состава тела (снижению жировой и увеличению мышечной массы), что может способствовать уменьшению риска развития ожирения у этих пациентов (при условии соблюдения диеты и режима двигательной активности) [66]. Перед началом и на фоне терапии соматропином проводится оценка антропометрических параметров, состояния аденотонзиллярной системы, показателей костного возраста, значений уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), параметров углеводного обмена (исследования уровней глюкозы, иммунореактивного инсулина, гликированного гемоглобина). Учитывая потенциальный эффект соматропина на гипертрофию лимфоидной ткани носоглоточного кольца и ухудшение параметров дыхания во сне с риском развития апноэ, рекомендовано проведение полисомнографии как перед, так и на фоне терапии, особенно в первые 3–6 мес лечения соматропином. Средняя суточная доза соматропина для лечения СПВ — 1 мг/м²/сут, однако начинать терапию, особенно детям раннего возраста, рекомендовано с меньших доз (0,5 мг/м²/сут) с последующей титрацией до среднесуточной под контролем значений ИФР-1, избегая превышения референсных значений [38]. У детей с СПВ раннего возраста (до 2 лет жизни) терапия соматропином в меньших дозах (0,6 мг/м²/сут)

показала эффективность, аналогичную таковой при использовании среднетерапевтических доз (1 мг/м²/сут), и характеризовалась меньшим количеством побочных эффектов на начальном этапе лечения [67]. Противопоказаниями для назначения соматропина у пациентов с СПВ являются тяжелое осложненное ожирение, некомпенсированный СД, тяжелая степень апноэ, активные злокачественные новообразования, психотические расстройства [38, 39, 66].

3.4. Хирургическое лечение.

- Хирургические методы лечения ожирения (бариатрическая хирургия) **могут быть рекомендованы** подросткам с морбидным ожирением только при соблюдении следующих условий [21, 44–46].
 - ИМТ >35 кг/м² в сочетании с тяжелыми осложнениями (неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ во сне, болезнь Блаунта, тяжелая артериальная гипертензия).
 - ИМТ >40 кг/м² (SDS ИМТ > 4,0 для данного пола и возраста) независимо от наличия осложнений.
 - Завершенное или близкое к завершению физическое развитие (частичное или полное закрытие зон роста), достижение 4–5 стадий полового развития по шкале Таннера.
 - Документально подтвержденная неэффективность консервативных методов лечения ожирения в течение 12 мес в специализированных центрах.
 - Отсутствие психических заболеваний и расстройств пищевого поведения (в том числе обусловленных наличием синдромальных и гипоталамических форм ожирения).
 - Готовность/способность подростка и членов его семьи к длительному и регулярному послеоперационному динамическому наблюдению.

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

Комментарии. Хирургические методы лечения морбидного ожирения (бариатрическая хирургия) у подростков получают все большее распространение в мире в последние десятилетия. Основными преимуществами бариатрической хирургии являются быстрое снижение веса [47–51], улучшение метаболических показателей и качества жизни пациентов с морбидным ожирением [50–52]. Всем подросткам после бариатрических операций требуется мониторинг уровня витаминов и микроэлементов для своевременной диагностики их дефицита. Наиболее часто у данной группы пациентов развивается дефицит кальция и витамина D, которые при несвоевременной коррекции приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза и остеопороза. Часто регистрируется дефицит железа, фолиевой кислоты и других витаминов (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), а также жирорастворимых витаминов [50–52]. Тем не менее частое развитие стойкого дефицита витаминов и микроэлементов, высокий процент повторных оперативных вмешательств, необходимость наблюдения мультидисциплинарной командой специалистов и низкая комплаентность больных ограничивают широкое применение метаболической хирургии в лечении морбидного ожирения у подростков.

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

Специфические реабилитационные мероприятия не предусмотрены.

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

- Детям и подросткам с избыточной массой тела и ожирением **рекомендуется** динамическое наблюдение с контролем антропометрических показателей, оценкой ИМТ и фактического питания [15, 21, 64].

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

Комментарии. Врач-педиатр наблюдает детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела или метаболически неосложненным ожирением. Дети до года наблюдаются врачом-педиатром ежемесячно. Им проводят контроль антропометрических показателей, SDS ИМТ. При развитии ожирения показана консультация детского эндокринолога.

Дети раннего возраста (1–3 года) наблюдаются врачом-педиатром 1 раз в 3–6 мес. При развитии ожирения также показана консультация детского эндокринолога, а при сопутствующей задержке психомоторного развития — консультация генетика.

Диспансерное наблюдение детей дошкольного и младшего школьного возраста с избыточной массой тела может проводиться как врачом-педиатром, так и врачом детским эндокринологом. Самым важным компонентом такого наблюдения по-прежнему будет оценка динамики антропометрических показателей, SDS ИМТ, оценка образа жизни ребенка и подробная беседа с родителями. В первые 3 мес необходимы ежемесячные визиты, далее (при положительной динамике) — 1 раз в 6–12 мес.

При диспансерном наблюдении подростков с ожирением показана консультация врача детского эндокринолога. Обязательным является скрининг коморбидных состояний. Диспансерное наблюдение осуществляется ежемесячно в первые 3 мес, далее (при положительной динамике) — 1 раз в 6 мес. Дети с осложненным ожирением наблюдаются у врача детского эндокринолога 1 раз в 3–6 мес. При сохранении осложнений объем обследований и наблюдений узкими специалистами определяется индивидуально.

При нормализации массы тела дети наблюдаются у врача-педиатра в декретированные сроки для здоровых детей (I группа здоровья).

- Для профилактики ожирения у детей **рекомендуется** активное выявление избыточной массы тела в возрасте от 2 до 9 лет и проведение школ для пациентов с избыточной массой тела и ожирением [15, 21, 64].

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

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию.

1. Форма — плановая; условия — стационар, дневной стационар:
 - a. комплексный скрининг осложнений, в отсутствие возможности обследования в амбулаторных условиях;
 - b. комплексное лечение с проведением Школы для пациентов с избыточной массой тела и ожирением (дневной стационар), в отсутствие возможности лечения и проведения Школы в амбулаторных условиях;
 - c. при планировании хирургического лечения ожирения.
2. Форма — экстренная, неотложная; условия — стационар: не предусмотрены. При развитии неотложных состояний, связанных с ухудшением течения коморбидных заболеваний (гипертонический криз, острый живот при ЖКБ, апноэ), показана госпитализация пациента в профильное отделение согласно основному неотложному состоянию.

Показания к выписке пациента из медицинской организации.

1. Форма — плановая; условия — стационар, дневной стационар:
 - a. проведение запланированного обследования/лечения.
2. Форма — экстренная, неотложная; условия — стационар: купирование жизнеугрожающего состояния.

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 и публикацией настоящей статьи.

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено измерение роста и веса с оценкой SDS ИМТ	C	5
2	Выполнено измерение артериального давления	C	5
3	Выполнена клиническая оценка полового развития на основании шкалы Таннера	GPP	GPP
4	Выполнена оценка состояния кожных покровов, наличия и характера стрий, акантоза, андрогензависимой дерматитии	GPP	GPP
5	Выполнен клинический скрининг синдромальных/моновгенных форм ожирения	C	5
6	Выполнен биохимический анализ крови по оценке нарушений липидного обмена, включающий исследование уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов	C	5
7	Выполнено определение активности АлАТ и АсАТ в крови	C	5
8	Проведено УЗИ органов брюшной полости (комплексного)	C	5
9	Проведена оценка состояния углеводного обмена (исследование уровня глюкозы крови натощак /проведение глюкозотолерантного теста)	C	5
10	При подозрении на гипоталамическое ожирение проведена МРТ головного мозга	C	5
11	Проведена оценка фактического питания с использованием 24-часового (суточного) воспроизведения питания с помощью пищевого дневника	C	5
12	Выполнена консультация пациента и/или родителя по вопросам рационализации питания и физической активности	C	5

Примечание: GPP — сложившаяся клиническая практика.

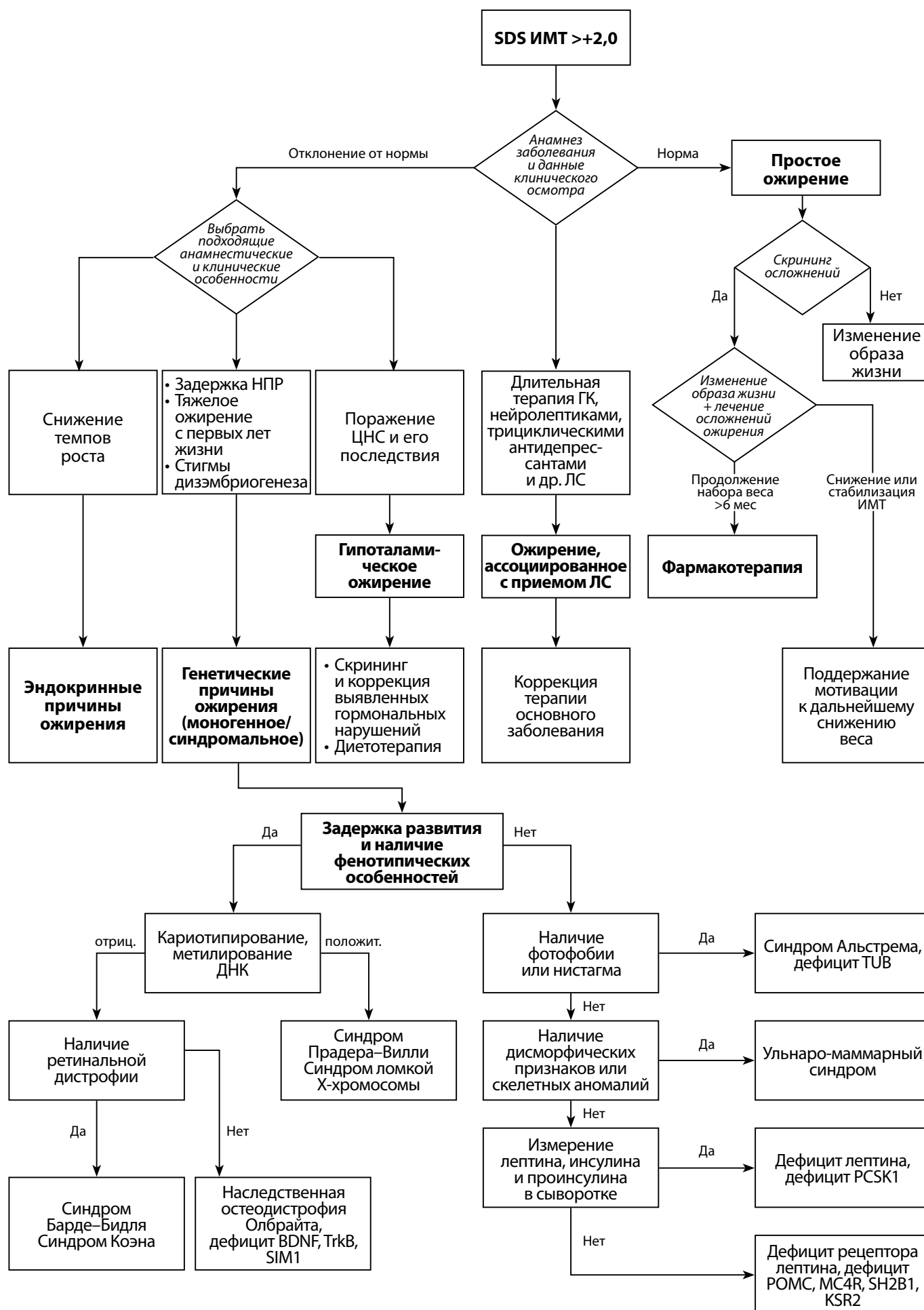


Рисунок 1. Алгоритм действий врача для диагностики и лечения ожирения у детей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. 442 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami*. Ed. by II Dedov, VA Peterkova. Moscow: Praktika; 2014. 442 p. (In Russ.)].
2. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // *Проблемы Эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 39-45. [Peterkova VA, Vasyukova OV. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):39-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561239-44>
3. Петеркова В.А., Васюкова О.В. Редкие формы ожирения у детей // *Лечащий врач*. — 2008. — №3. — С. 29-33. [Peterkova VA, Vasyukova OV. Redkie formy ozhireniya u detei. *Lechashchii vrach*. 2008;3:29-33. (In Russ.)].
4. World Health Organization. [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
5. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №1. — С. 70-73. [Vasyukova OV. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Obesity and metabolism*. 2019;16(1):70-73. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10170>
6. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity/доклад Dr Joao Breda 25 ECO май 2018, Австрия. Available from: WHO/Europe | Nutrition – Latest data shows southern European countries have highest rate of childhood obesity.
7. Петеркова В.А., Нараева Е.В., Ширыяева Т.Ю. Методические рекомендации: Оценка физического развития детей и подростков. М.; 2017. 98 с. [Peterkova VA, Nagaeva EV, Shiryayeva TYu. *Metodicheskie rekomendatsii: Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov*. Moscow; 2017. 98 c. (In Russ.)].
8. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Клинические рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — Т. 17. — №6. — С. 1-39. [Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, et al. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevanii v detskom i podrostkovom vozraste. *Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;17(6):1-39. (In Russ.)].
9. Агапитов Л.И., Александров А.А., Баранов А.А., и др. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2016. [Agapitov LI, Aleksandrov AA, Baranov AA, et al. *Arterial'naya gipertenziya u detei. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF*. 2016. (In Russ.)].
10. Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, et al. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *J Pediatr*. 2014;164(4):707-713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.071>
11. Demura S, Sato S, Kitabayashi T. Percentage of Total Body Fat as Estimated by Three Automatic Bioelectrical Impedance Analyzers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004;23(3):93-99. doi: <https://doi.org/10.2114/jpa.23.93>
12. Ellis KJ. Measuring body fatness in children and young adults: Comparison of bioelectrical impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy x-ray absorptiometry. *Int. J. Obes*. 1996;20:866-873.
13. Johansson AG, Forslund A, Sjödin A, et al. Determination of body composition—a comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(3):323-326. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.3.323>
14. Malavolti M, Mussi C, Poli M, et al. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Ann Hum Biol*. 2003;30(4):380-391. doi: <https://doi.org/10.1080/0301446031000095211>
15. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика; 2015. 136 с. [*Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detei i podrostkov*. Moscow: Praktika; 2015. 136 p. (In Russ.)].
16. The Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library. Pediatric Weight Management Guidelines. 2015. Available from: <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=2721>
17. Barlow SE. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007;120(S4):S164-S192. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>
18. Arslanian SA. Clamp Techniques in Paediatrics: What Have We Learned? *Horm Res Paediatr*. 2005;64(3):16-24. doi: <https://doi.org/10.1159/000089313>
19. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-5198. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
20. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, et al. Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096-1101. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031503>
21. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. doi: <https://doi.org/10.1210/clin.2016-2573>
22. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Розанов В.Б. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — Т. 8. — №4 (Пр. 1). — С. 1-32. [Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leont'eva IV, Rozanov VB. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. Rossiiskie rekomendatsii (vtoroi peresmotr). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;8(4S1):1-32. (In Russ.)].
23. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — Т. 6. — №98(Пр.1). — С. 1-40. [Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, et al. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevanii v detskom i podrostkovom vozraste. Rossiiskie rekomendatsii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;6(98S1):1-40. (In Russ.)].
24. ВОЗ. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. М.: 2010. 60 с. [WHO. *Global'nye rekomendatsii po fizicheskoj aktivnosti dlya zdorov'ya*. Moscow: 2010. 60 p. (In Russ.)].
25. WHO. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019.
26. Kahle E, Zijpf W, Lamb D, et al. Association Between Mild, Routine Exercise and Improved Insulin Dynamics and Glucose Control in Obese Adolescents. *Int J Sports Med*. 1996;17(01):1-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-972799>
27. McMurray RG, Bauman MJ, Harrell JS, et al. Effects of improvement in aerobic power on resting insulin and glucose concentrations in children. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 2000;81(1-2):132-139. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00013786>
28. Owens S, Gutin B, Allison J, et al. Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Med Sci Sport Exerc*. 1999;31(1):143-148. doi: <https://doi.org/10.1097/00005768-199901000-00022>
29. Ritenbaugh C, Teufel-Shone NI, Aickin MG, et al. A lifestyle intervention improves plasma insulin levels among Native American high school youth. *Prev Med (Baltim)*. 2003;36(3):309-319. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-7435\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/S0091-7435(02)00015-4)
30. Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. *JAMA*. 2005;293(23):2873. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.23.2873>
31. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Савельева Л.В., Зубкова Н.А. Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №4. — С. 36-42. [Mel'nichenko GA, Peterkova VA, Savel'eva LV, Zubkova NA. Evaluation of effectiveness of orlistat in complexed obesity treatment in teenagers with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2011;8(4):36-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5302>

32. Freemark M. Pharmacotherapy of Childhood Obesity: An evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care*. 2007;30(2):395-402. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1569>
33. Lustig RH, Mietus-Snyder ML, Bacchetti P, et al. Insulin Dynamics Predict Body Mass Index and Z-Score Response to Insulin Suppression or Sensitization Pharmacotherapy in Obese Children. *J Pediatr*. 2006;148(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.075>
34. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin treatment with respect to weight reduction in children and adults with obesity: a systematic review. *Drugs*. 2018;78(18):1887-1901. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1025-0>
35. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism*. 2001;50(12):1457-1461. doi: <https://doi.org/10.1053/meta.2001.28078>
36. Axon E, Atkinson G, Richter B, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD012436. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>
37. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-395. doi: <https://doi.org/10.1159/000479371>
38. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth Hormone Research Society Workshop Summary: Consensus Guidelines for Recombinant Human Growth Hormone Therapy in Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):E1072-E1087. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3888>
39. Staffler P, Wallis C. Prader-Willi syndrome: who can have growth hormone? *Arch Dis Child*. 2008;93(4):341-345. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126334>
40. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
41. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes*. 2019;14(5):e12495. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12495>
42. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, et al. Octreotide Therapy of Pediatric Hypothalamic Obesity: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2586-2592. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030003>
43. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: Altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr*. 1999;135(2):162-168. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70017-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70017-X)
44. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. IPEG Guidelines for Surgical Treatment of Extremely Obese Adolescents. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2009;19(1):xiv-xvi. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2009.9997>
45. Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Surgery of Severe Obesity. *Obes Facts*. 2008;1(1):52-59. doi: <https://doi.org/10.1159/000113937>
46. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, et al. ASBMS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):882-901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.03.019>
47. Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(8):634-644. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12037>
48. Inge TH, Zeller MH, Jenkins TM, et al. Perioperative Outcomes of Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):47. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4296>
49. Göthberg G, Gronowitz E, Flodmark C-E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity—Surgical aspects and clinical outcome. *Semin Pediatr Surg*. 2014;23(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2013.10.015>
50. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374(2):113-123. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506699>
51. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):174-183. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30424-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30424-7)
52. Paulus GF, de Vaan LEG, Verdam FJ, et al. Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2015;25(5):860-878. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1581-2>
53. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: Дис. канд. мед. наук. — М.; 2006. 24 с. [Vasyukova OV. *Insulin, leptin, lipidy i perifericheskie rostovye faktory pri ozhirenii u detei*. [dissertation] Moscow: 2006. 24 p. (In Russ.)].
54. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — Т. 1. — №1. — С. 17–23. [Peterkova VA, Remizov OV. *Ozhirenie v detskom vozraste*. *Obesity and metabolism*. 2004;1(1):17-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5174>
55. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — №2. — С. 24-42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
56. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:7-19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
57. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S14-S31. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
58. World Health Organization. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation*. WHO; IDF: 2006.
59. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Веина и Я.И. Левина* / Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум, 2016. [Comnologia i meditsina sna. *Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM Veina i YaI Levina*. Ed. by Poluektov MG. Moscow: Medforum; 2016. (In Russ.)].
60. Takahara M, Katakami N, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig*. 2013;4(4):369-371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
61. Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(6). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012651>
62. Павловская Е.В., Сурков А.Г., Шилина Н.М., и др. Современные подходы к диетотерапии ожирения у детей // *Вопросы детской диетологии*. — 2016. — Т. 14. — №1. — С. 41-46. [Pavlovskaya EV, Surkov AG, Shilina NM, et al. *Modern approaches to diet therapy for obesity in children*. *Vopr Det Dietol*. 2016;14(1):41-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-1-41-46>
63. Кедринская А.Г., Образцова Г.И., Леонова И.А. Компонентный состав у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Российский педиатрический журнал*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 73-77. [Kedrinskaya AG, Obratsova GI, Leonova IA. *Component composition of the body in children with excessive body mass and obesity*. *Russ Pediatr J*. 2019;21(2):73-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-2-73-77>
64. Holm J-C, Gamborg M, Bille DS, et al. Chronic care treatment of obese children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(3-4):188-196. doi: <https://doi.org/10.3109/17471766.2011.575157>
65. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — №3. — С. 64-80. [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya EK, et al. *Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu zhelchnokamennoi bolezni*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):64-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>

66. Passone CDGB, Franco RR, Ito SS, et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000630. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000630>

67. Scheermeyer E, Harris M, Hughes I, et al. Low dose growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome is comparable to higher dosage regimens. *Growth Horm IGF Res*. 2017;34(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.03.001>

Рукопись получена: 19.08.2021. Одобрена к публикации: 25.08.2021. Опубликовано online: 30.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Окороков Павел Леонидович**, к.м.н. [**Pavel L. Okorokov**, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 6989-2620; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; e-mail: pokorokov@gmail.com

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

Богова Елена Ахсарбековна, к.м.н. [Elena A. Bogova, MD]; eLibrary SPIN: 2273-4237; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-4871>, e-mail: eabogova@gmail.com.

Болотова Нина Викторовна, д.м.н. [Nina V. Bolotova, MD]; eLibrary SPIN: 5061-1600; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>; e-mail: kafedranv@mail.ru

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

Гирш Яна Владимировна, д.м.н. [Yana V. Girsh, MD]; eLibrary SPIN: 6683-8810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>; e-mail: yanaef@yandex.ru

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [Alexey V. Kiyaev, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7092-7894; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; e-mail: thyroend@mail.ru

Кострова Ирина Борисовна [Irina B. Kostrova]; eLibrary SPIN: 9224-7047; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-3785>; e-mail: ira-kostrova@mail.ru

Малиевский Олег Артурович, д.м.н. [Oleg A. Malievskiy, MD]; eLibrary SPIN: 6813-5061; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; e-mail: malievsky@list.ru

Михайлова Евгения Геннадьевна, к.м.н. [Evgeniia G. Mikhailova, MD]; eLibrary SPIN: 935-1806; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2213-6334>; e-mail: e.mikhailova13@yandex.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н. [Valentina A. Peterkova, MD]; eLibrary SPIN: 4009-2463; ORCID: 0000-0002-5507-4627; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petraykina, MD]; eLibrary SPIN: 5997-7464; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Tatiana E. Taranushenko, MD]; eLibrary SPIN: 4777-0283; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>; e-mail: tetar@rambler.ru

Храмова Елена Борисовна, д.м.н., профессор [Elena B. Khranova, MD, PhD, professor]; eLibrary SPIN 2462-3440; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>; e-mail: doctor.khranova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В., Кияев А.В., Кострова И.Б., Малиевский О.А., Михайлова Е.Г., Окороков П.Л., Петрайкина Е.Е., Таранушенко Т.Е., Храмова Е.Б. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 67-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkin OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girs YV, Kiyaev AV, Kostrova IB, Malievskiy OA, Mikhailova EG, Okorokov PL, Petraykina EE, Taranushenko TE, Khranova EB. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ»



© В.А. Петеркова¹, И.Л. Алимова², Е.Б. Башнина³, О.Б. Безлепкина¹, Н.В. Болотова⁴, Н.А. Зубкова^{1*}, Н.Ю. Калинин¹, М.А. Карева¹, А.В. Кияев⁵, А.А. Колодкина¹, И.Б. Кострова⁶, Н.В. Маказан¹, О.А. Малиевский⁷, Е.М. Орлова¹, Е.Е. Петрайкина⁸, Л.Н. Самсонова⁹, Т.Е. Таранушенко¹⁰

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

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

⁴Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

⁵Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁶Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева, Махачкала, Россия

⁷Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁸Республиканская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

¹⁰Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Преждевременное половое развитие является актуальной проблемой детской эндокринологии, характеризующейся клинической и патогенетической гетерогенностью. Появление вторичных половых признаков ранее 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков требует своевременной диагностики и назначения патогенетически обоснованного лечения с целью достижения целевых показателей конечного роста и предотвращения социальной депривации. Разработанные клинические рекомендации являются основным рабочим инструментом практикующего врача. В них кратко и структурированно изложены основные сведения об эпидемиологии и современной классификации преждевременного полового развития, методах его диагностики и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; преждевременно половое развитие; дети.

CLINICAL GUIDELINES «PRECOCIOUS PUBERTY»

© Valentina A. Peterkova¹, Irina L. Alimova², Elena B. Bashnina³, Olga B. Bezlepina¹, Nina V. Bolotova⁴, Natalia A. Zubkova^{1*}, Natalya U. Kalinchenko¹, Maria A. Kareva¹, Alexey V. Kiyaev⁵, Anna A. Kolodkina¹, Irina B. Kostrova⁶, Nadezhda V. Makazan¹, Oleg A. Malievskiy⁷, Elizaveta M. Orlova¹, Elena E. Petraykina⁸, Lyubov N. Samsonova⁹, Tatiana E. Taranushenko¹⁰

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

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

⁴Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁵Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁶N. M. Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russia

⁷Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁸Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

¹⁰Krasnoyarsk State Medical University named after V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

The precocious puberty is an urgent problem of pediatric endocrinology characterized by clinical and pathogenetic heterogeneity. The appearance of secondary sex characteristics before the age of 8 years in girls and 9 years in boys requires timely diagnosis and the appointment of pathogenetically justified treatment in order to achieve the target indicators of final growth and prevent social deprivation. The developed clinical guidelines are the main working tool of the practitioner. They briefly and structurally present the main information about the epidemiology and modern classification of precocious puberty, methods of its diagnosis and treatment based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: clinical guidelines; precocious puberty; children.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКБ 10	— международная классификация болезней 10-го пересмотра
ППР	— преждевременное половое развитие
Синдром МОБ	— синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева
ГГ	— гипоталамическая гамартома
СВ	— синдром Вильямса
УДД	— уровень достоверности доказательств
УУР	— уровень убедительности рекомендаций
GPP	— сложившаяся клиническая практика
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон сульфат
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ЦНС	— центральная нервная система

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Преждевременное половое развитие — это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Гонадотропин-зависимое (центральное, истинное) преждевременное половое развитие — это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленное преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы.

Гонадотропин-независимое (периферическое) преждевременное половое развитие — это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленные автономной секрецией половых стероидов гонадами, стероид-секретирующими опухолями гонад или надпочечников, избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза, ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями, декомпенсированным первичным гипотиреозом.

Преждевременное изолированное телархе — изолированное появление железистой ткани молочных желез у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков преждевременного полового развития.

Преждевременное изолированное адренархе — изолированное появление лобкового оволосения у девочек до 8 лет без других клинико-лабораторных признаков преждевременного полового развития.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ.

1.1. Определение заболевания или состояния.

Преждевременное половое развитие (ППР) — это появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет [1–4].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния.

Выделяют **гонадотропин-зависимую** (центральную, истинную), **гонадотропин-независимую** (периферическую) и **парциальную** формы ППР.

Гонадотропин-зависимое ППР обусловлено преждевременной активацией центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы — повышение секреции половых стероидов гонадами при данной форме является следствием стимуляции половых желез гонадотропными гормонами гипофиза. Причиной преждевременного полового развития центрального генеза являются опухоли хиазмально-селлярной области, органическое поражение ЦНС (арахноидальные кисты, травмы, гидроцефалия), генетические нарушения (активирующие мутации гена-рецептора кисс-пептина *GPR54* или гена кисс-пептина *KISS1* и инактивирующие мутации гена *MKRN3*, переданного от отца) [1, 5]. Центральное ППР с манифестацией в 6–7 лет характерно для синдрома Вильямса, синдрома однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения (синдрома Темпла), отмечено при синдроме Сильвера–Рассела [6–9]. Также преждевременная активация гонадолиберин-гонадотропов может возникнуть в ответ на избыток половых стероидов, возникающий при периферических формах ППР [10].

В большинстве случаев причина центрального ППР остается неизвестной, такие случаи называются идиопатическим гонадотропин-зависимым ППР.

Гонадотропин-независимое (периферическое) ППР обусловлено секрецией половых стероидов гонадами или опухолями гонад или надпочечников, избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза [11].

Активация гонад без стимулирующего воздействия гонадотропинов и в отсутствие опухолей может быть следствием генетических нарушений (тестотоксикоз и синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (синдром МОБ)), воздействия на половые железы ХГЧ при герминовых опухолях или ТТГ при декомпенсированном первичном гипотиреозе.

Тестотоксикоз — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, возникает вследствие активирующих мутаций в гене *LHCGR*, кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в яичках, несмотря на низкий уровень ЛГ [12, 13].

Синдром МОБ обусловлен активирующими соматическими мутациями гена *GNAS*, кодирующего стимулирующую альфа-субъединицу G-белка (Gas). Эта субъединица играет важную роль в передаче сигнала от множества пептидных гормонов в клетках-мишенях, в частности от ЛГ и ФСГ. Активация Gas приводит к повышению цАМФ в клетках гонад и продукции половых стероидов в отсутствие стимуляции гонадотропинами [14, 15]. Клоны клеток с мутантными аллелями распределяются в гонадах неравномерно. У девочек они могут локализоваться в одном или двух яичниках, обуславливая периодическое появление эстрогенпродуцирующих кист с последующим их регрессом. У мальчиков также может возникать периферическое ППР, но чаще наблюдается изолированный макроорхидизм, что отмечается при преимущественном наличии мутаций в клетках Сертоли с меньшим содержанием или отсутствием таковых в клетках Лейдига [16–18].

Кроме синдрома МОБ, вариантом автономной гиперфункции половых желез у девочек является переходящее периферическое ППР вследствие функциональных кист

яичников, причины появления которых остаются неясными [19, 20].

ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли — объемные образования, возникающие вследствие нарушения дифференцировки плюрипотентных зародышевых клеток, возникающие в половых железах или вне гонад по срединной линии тела по пути миграции примордиальных зародышевых клеток [21]. Вырабатываемый опухолью ХГЧ, сходный по структуре с ЛГ, активирует рецепторы к ЛГ в клетках Лейдига в яичках и приводит к повышению секреции тестостерона. При этом, как правило, не происходит значимого увеличения в объеме яичек, так как клетки Сертоли, обеспечивающие сперматогенез, активируются под воздействием ФСГ [22]. ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли вызывают преждевременное половое развитие у мальчиков, тогда как для девочек с этим заболеванием ППР не характерно. Это объясняется тем, что биосинтез эстрогенов в яичниках требует воздействия как ЛГ, так и ФСГ. Тем не менее в литературе есть описание двух случаев периферического ППР у девочек с ХГЧ-секретирующими герминогенными опухолями [23, 24].

Декомпенсированный первичный гипотиреоз также может быть причиной гонадотропин-независимого ППР. Наиболее вероятным механизмом развития ППР в этом случае считается стимуляция значительно повышенным ТТГ рецепторов к ФСГ в гонадах, что становится возможным благодаря наличию одинаковых альфа-субъединиц в структуре ТТГ и ФСГ [25, 26]. Впервые ППР, обусловленное тяжелым первичным гипотиреозом, было описано в 1960 г. Ван Викам и Громбахом и теперь известно как синдром Ван Вика–Громбаха [27].

Опухоли надпочечников чаще секретируют андрогены, вызывая изосексуальное ППР у мальчиков и гетеросексуальное ППР у девочек, редко могут секретировать эстрогены, что приводит к развитию гетеросексуального преждевременного полового развития у мальчиков и изосексуального преждевременного полового развития у девочек. Среди стероид-секретирующих опухолей яичек чаще встречаются лейдигомы; опухоли яичников могут секретировать как эстрогены, так и андрогены.

Избыточная секреция андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза при различных вариантах врожденной дисфункции коры надпочечников приводит к периферическому ППР по типу изосексуального у мальчиков и гетеросексуального у девочек.

Полные формы ППР характеризуются системным воздействием половых гормонов на организм ребенка, что проявляется прогрессирующим развитием вторичных половых признаков и ускорением костного созревания с увеличением скорости роста.

Парциальные формы ППР представляют собой преждевременное изолированное увеличение молочных желез у девочек (изолированное преждевременное телархе) и преждевременное изолированное развитие полового оволосения (изолированное преждевременное адренархе) [1, 28].

Изолированное увеличение молочных желез у девочек рассматривается как следствие транзиторной активации центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с преобладающим избытком ФСГ [29].

Изолированное преждевременное адренархе возникает вследствие преждевременного созревания сет-

чатой зоны коры надпочечников с повышением уровня дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С), обладающего относительно слабыми андрогенными свойствами. Патогенез преждевременного адренархе остается неясным, на данный момент лишь установлено, что девочки с этим состоянием находятся в группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников [30].

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

Распространенность ППР зависит от нозологического варианта, пола и возраста. Гонадотропин-зависимые формы ППР встречаются у девочек значительно чаще, чем у мальчиков. По данным мировой литературы, распространенность центральных форм ППР у девочек до 2 лет составляет 0,5 случая на 10 000 детского населения, от 2 до 4 лет — 0,05:10 000, от 5 до 9 лет — 8:10 000. Среди мальчиков ППР встречается реже вне зависимости от возраста — 0,05:10 000 [31].

Гонадотропин-независимое ППР встречается гораздо реже, распространенность зависит от формы заболевания.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.

E30.1 Преждевременное половое созревание.

E22.8 Преждевременное половое развитие центрального происхождения.

E28.1 Избыток андрогенов.

E29.0 Гиперфункция яичек.

E31.1 Полиглангулярная гиперфункция.

1.5. Классификация заболевания или состояния.

В основу классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патологического процесса в системе гипоталамус–гипофиз–гонады–надпочечники.

1. Гонадотропин-зависимое ППР.

- Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде).
- Объемные образования головного мозга (глиомы, астроцитомы, арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка).
- Органическое поражение ЦНС (гидроцефалия, лучевая терапия, травма, в т.ч. хирургическая, воспалительное поражение).
- Генетически обусловленное (мутации в генах *KISS1*, *GPR54*, *MKRN3*).
- Обусловленное предварительным избытком половых стероидов, возникающим при периферических формах ППР.
- Идиопатическое ППР.
- Ассоциированное с синдромальной патологией (синдром Вильямса, синдром однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения, синдром Сильвера–Рассела).

2. Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие.

2.1. Обусловленное секрецией половых стероидов гонадами.

У девочек:

- Синдром МОБ.
- Персистирующие фолликулярные кисты.
- Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика–Громбаха)

У мальчиков:

- ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы).
- Синдром МОБ.
- Тестотоксикоз.
- Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика–Громбаха).

2.2. Обусловленное секрецией половых стероидов опухолями гонад или надпочечников.

- Эстроген-продуцирующие опухоли яичников.
- Андроген-продуцирующие опухоли яичников.
- Лейдигомы.

- Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников.
- Андроген-продуцирующие опухоли надпочечников.

2.3. Обусловленное избыточной секрецией андрогенов надпочечниками вследствие нарушений стероидогенеза (ВДКН) — всегда изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек.

- Дефицит 21-гидроксилазы.
- Дефицит 11 β -гидроксилазы.
- Дефицит 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (только у девочек приводит к преждевременному адренархе).

3. Изолированные формы преждевременного полового развития.

3.1. Изолированное преждевременное телархе.

Таблица 1. Классификация преждевременного полового развития

Уровень поражения	Нозологический вариант	Соответствие полу
Гонадотропин-зависимое (центральное) преждевременное половое развитие	Гипоталамическая гамартома	Всегда изосексуальное
	Опухоли хиазмально-селлярной области (астроцитомы, глиомы и т.д.)	
	Врожденные аномалии ЦНС (гидроцефалия, арахноидальные кисты, супраселлярные кисты, гранулематозные заболевания)	
	Приобретенные травмы ЦНС (хирургическое вмешательство, облучение, травма, воспаление)	
	Генетически обусловленное (мутации в генах <i>KISS1</i> , <i>GPR54</i> , <i>MKRN3</i>)	
	Ассоциированное с синдромальной патологией (синдром Вильямса, синдром однородительской дисомии 14 хромосомы материнского происхождения, синдром Сильвера–Рассела)	
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное автономной секрецией половых стероидов гонадами	Предварительный избыток половых стероидов, возникающий при периферических формах ППР	Всегда изосексуальное
	Мутации в гене <i>GNAS</i> — синдром МОБ: эстрогенпродуцирующие кисты яичников у девочек/автономная гиперсекреция тестостерона в яичках у мальчиков/макроорхидизм без автономной гиперсекреции тестостерона у мальчиков	
	Фолликулярные кисты яичников	
	Мутации в гене <i>LHCGR</i> — семейный тестотоксикоз	
	ХГЧ-секретирующие герминомы	
	Первичный гипотиреоз (синдром Ван Вика–Громбаха)	
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное опухолями гонад и надпочечников	Эстроген-продуцирующие опухоли яичников	Изосексуальное у девочек
	Андроген-продуцирующие опухоли яичников	Гетеросексуальное у девочек
	Лейдигомы	Изосексуальное у мальчиков
	Эстроген-продуцирующие опухоли надпочечников	Гетеросексуальное у мальчиков и изосексуальное у девочек
Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие, обусловленное нарушениями стероидогенеза	Формы врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы)	Гетеросексуальные у девочек и изосексуальные у мальчиков
	Преждевременное изолированные телархе	Изосексуальное у девочек
Неполные (изолированные) формы преждевременного полового развития	Преждевременное изолированные адренархе	Изосексуальное у мальчиков и гетеросексуальное у девочек (надпочечникового генеза)

3.2. Изолированное преждевременное адренархе.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния.

Истинное гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие всегда бывает полным, т.е. у девочек после увеличения молочных желез и ускорения темпов роста появится половое оволосение и наступит менархе, а у мальчиков наряду с увеличением гениталий и ускорением роста будет происходить увеличение объема яичек.

При гонадотропин-независимом половом развитии у мальчиков происходит андрогенизация, однако нет стимулирующего воздействия ФСГ на гонады, вследствие чего не отмечается роста объема яичек; у девочек возможны нециклические менструалоподобные кровотечения, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов при кистах яичников или при синдроме МОБ.

Особенности клинической картины при различных нозологических формах ППР

Гипоталамическая гамартома (ГГ) — наиболее часто выявляемое образование центральной нервной системы (ЦНС) у детей с истинным ППР до 3 лет жизни вне зависимости от пола. ГГ не является опухолью, а представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани. ГГ в 70% случаев вызывает ППР [32]. Помимо ППР, гамартоты гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими и поведенческими аномалиями. Типичным проявлением интрагипоталамического (сесильного) типа гамартот является приступы насильственного смеха (gelastic seizures). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта [33, 34].

Глиомы и астроцитомы как причина истинного ППР встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клинической картиной ППР, локализируются в области хиазмы и дна 3-го желудочка или распространяются вдоль зрительного тракта. Подавляющее число глиом обладает низкой пролиферативной активностью и представляют собой доброкачественные пилоидные астроцитомы, обладающие тенденцией к медленному росту. Анапластические астроцитомы (злокачественный вариант глиомы) встречается преимущественно у взрослых. На МР-снимках глиомы представляют собой однородную массу, сходную по плотности с веществом мозга. Оптические глиомы небольших размеров могут манифестировать только симптомами ППР, большие размеры опухоли хиазмы и дна 3-го желудочка могут сопровождаться явлениями несахарного диабета, СТГ-дефицита, сужением полей зрения, снижением остроты зрения и общемозговыми симптомами, связанными с повышением внутричерепного давления. Достаточно часто симптомы ППР, или ускоренного пубертата, развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-селлярной локализации [35].

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева — мультисистемное заболевание, компонентами которого являются пятна цвета «кофе с молоком», фиброзная дисплазия скелета, гиперфункция эндокринных желез (гонад, соматотрофов гипофиза, фетальной коры надпочечников, щитовидной железы), а также ряд патологий

других органов (тахикардия, холестатический гепатит, гастроинтестинальные полипы, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль поджелудочной железы) [17, 36]. Фиброзная дисплазия проявляется деформациями верхних конечностей, деформациями нижних конечностей по типу пастушьего посоха, деформациями черепа, патологическими переломами костей, сопровождается гиперфосфатурией с возможностью развития гипофосфатемического рахита [37]. Характерной особенностью периферического ППР при синдроме МОБ у девочек является волнообразное течение с непредсказуемой частотой появления признаков ППР в виде увеличения молочных желез с/или без кровянистых выделений из половых путей [16, 17, 38]. У мальчиков при синдроме МОБ чаще наблюдается макроорхидизм без других признаков ППР и в отсутствие повышения тестостерона [16–18].

Активирующие мутации гена рецептора к ЛГ приводят к периферическому ППР только у мальчиков, и такой вариант заболевания называется **тестостоксикоз**. Его отличительной чертой является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при размере яичек, не соответствующем повышенным значениям тестостерона (не более 6–8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулируется ФСГ. При данной нозологии отмечается ранняя манифестация (на первом году жизни) и быстрая прогрессия признаков полового развития [12, 13].

ХГЧ-секретирующие герминогенные опухоли. В детском возрасте встречаются ХГЧ-секретирующие гепатобластомы, реже медиастинальные тератомы и тератобластомы, ретроперитонеальные карциномы, хориокарциномы и герминомы гонад. Для краниальных ХГЧ-секретирующих опухолей наиболее типичная локализация — pineальная область, реже супраселлярная цистерна. До 30% герминативно-клеточных опухолей имеют злокачественный характер. Краниальные ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются многообразной неврологической симптоматикой. При супраселлярной локализации в неврологической симптоматике преобладают симптомы повышения внутричерепного давления и зрительные нарушения, связанные с поражением оптической хиазмы. Возможны эндокринные нарушения: с высокой частотой встречается несахарный диабет, реже — СТГ-дефицит. При опухолях, локализованных в pineальной области, ведущей является неврологическая симптоматика, обусловленная сдавлением тенториума: нистагм, парез взора вверх, анизокория, а также выраженные симптомы внутричерепной гипертензии [39].

Синдром Ван Вика–Громбаха характеризует ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза. У девочек отмечаются кровянистые выделения из половых путей, реже — увеличение молочных желез и галакторея, у мальчиков — увеличение в объеме яичек. Костный возраст, как правило, отстает. После назначения заместительной терапии левотироксином натрия симптомы ППР регрессируют [25–27].

Однородительская дисомия 14 хромосомы материнского происхождения, делеции 14 хромосомы отцовского происхождения и нарушения метилирования

дифференциально метилируемых регионов 14 хромосомы приводят к развитию **синдрома Темпла** (по имени автора, впервые описавшего это заболевание в 1991 г.), включающего в себя: дефицит веса, пре- и постнатальную задержку роста, гипотонию, акромикрию кистей и стоп, умеренные проявления лицевого дисморфизма, легкую задержку умственного развития, преждевременное половое развитие с ранним менархе, которое наступает в возрасте 8–10 лет, сопровождающееся опережением костного возраста в отсутствие значимого ускорения роста [7, 8].

Синдром Вильямса (СВ) — это мультисистемное заболевание, обусловленное делециями длинного плеча 7 хромосомы. При СВ отмечается ряд фенотипических черт (характерное «лицо эльфа», пухлые губы и хриплый голос), поведенческих особенностей (чрезмерно дружелюбное поведение, умственная отсталость) и патологий различных органов и систем (надклапанный аортальный стеноз, стеноз периферических легочных артерий, аномалии развития почек, конечный рост ниже среднего и др.). Из эндокринных нарушений при СВ отмечаются гиперкальциемия с манифестацией в первые годы жизни, гипотиреоз, нарушения углеводного обмена, центральное преждевременное половое развитие с манифестацией в возрасте 6–7 лет [6].

Преждевременное изолированное телархе характеризуется увеличением молочных желез до 3 стадии развития по Tanner, без ускорения костного возраста и прогрессии других вторичных половых признаков [29, 40]. Чаще всего возникает в течение первых двух лет жизни и в большинстве случаев регрессирует. После 2 лет также возможно возникновение изолированного телархе, однако в таких случаях повышен риск трансформации изолированного телархе в полную центральную форму ППР [29].

Преждевременное изолированное адренархе не является признаком истинного центрального ППР, так как процесс активации сетчатой зоны коры надпочечников, где образуются андрогены, не регулируется гонадотропными гормонами. Клиническими признаками преждевременного адренархе являются типичные проявления гиперандрогении в виде появления лобкового оволосения, запаха пота и угревой сыпи, также характерно ускорение костного возраста [29, 30, 41]. Преждевременное адренархе — это диагноз-исключение, который может быть установлен только после обследования на предмет других возможных причин гиперандрогении.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ.

- **Рекомендуется** обследование детей с клиническими признаками ППР — девочкам с вторичными половыми признаками, манифестировавшими до 8 лет и мальчикам с вторичными половыми признаками, манифестировавшими до 9 лет [5, 10]. УДД — 5, УУР — С

Диагностика ППР происходит поэтапно. **На первом этапе** необходимо констатировать наличие преждевременного полового развития, выделить группу неполных форм, т.н. изолированное телархе и адренархе. **На втором этапе** у пациентов с подтвержденным преждевременным половым развитием необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

2.1. Жалобы и анамнез.

- При сборе анамнеза **рекомендуется** уточнить следующие вопросы:

- **Сроки появления молочных желез у девочек:** появление молочных желез на первом году жизни чаще встречается при изолированном телархе [40, 42] УДД — 4, УУР — С.
- **Скорость прогрессии вторичных половых признаков:** для овариальных эстрогенпродуцирующих кист яичников характерно интермиттирующее течение полового развития [43–46]. УДД — 4, УУР — С.
- **Скорость роста за предшествующие 3–6 мес:** при преждевременном изолированном телархе и адренархе нет ускорения роста. Отсутствие ускорения роста наблюдается при ППР на фоне гипопитуитаризма при арахноидальных кистах, септо-оптической дисплазии, опухолях ЦНС, после облучения ЦНС и при пороках развития гипоталамо-селлярной области. [47–49]. УДД — 3, УУР — В.
- **Наличие признаков частых компонентов синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева:** фиброзная дисплазия и/или пятна цвета «кофе с молоком» с неровными «географическими» краями [16, 17, 50–52]. УДД — 4, УУР — С.
- **Наличие неврологической симптоматики и симптомов несахарного диабета:** преждевременное половое развитие может быть последствием органического поражения ЦНС [53, 54]. УДД — 4, УУР — С.
- **Наличие признаков синдромальной патологии (возможные синдром Вильямса, Сильвера-Рассела, Темпла):** стигмы дисэмбриогенеза, отставание в развитии, низкорослость, поведенческие особенности, пороки развития сердца, гиперкальциемия, признаки мышечной гипотонии, низкорослость и т.д.

2.2. Физикальное обследование.

- **Рекомендуется** проводить клиническую оценку полового развития на основании шкалы Tanner всем детям для определения степени полового созревания и ее соответствия возрасту ребенка: степень полового развития Tanner 2 и более у девочек младше 9 лет и мальчиков младше 9 лет является критерием ППР [53, 55, 56]. УДД — 4, УУР — С.

- **Рекомендуется** девочкам младше 8 лет и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР выполнять:

- антропометрию с целью оценки коэффициента стандартного отклонения по росту — превышение роста более 2SD относительного целевого роста на данный возраст является критерием ППР [5, 28, 47]. УДД — 5, УУР — С;
- подсчет скорости роста за предшествующие 6–12 мес с целью определения скорости роста — увеличение скорости роста более 2SD за предшествующий период свидетельствуют в пользу ППР [5, 28, 47]. УДД — 5, УУР — С.

- **Рекомендуется** мальчикам проводить оценку объема гонад или длину яичка. Несоответствие размера яичек степени полового развития является критерием гонадотропин-независимого преждевременного полового развития [11]. УДД — 5, УУР — С.

• **Рекомендуется** девочкам проводить оценку менструальной функции — наличие менструаций у девочек младше 8 лет является критерием ППР [5, 17]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии.

Дополнительно при осмотре можно выявить сопутствующие симптомы, характерные для отдельных нозологических форм:

- Наличие пятен цвета «кофе с молоком» с неровными географическими краями характерно для синдрома МОБ.
- Наличие округлых/овальных пятен цвета «кофе с молоком», веснушек в подмышечных областях, нейрофибром характерно для нейрофиброматоза 1 типа, при котором развитие ППР обусловлено глиомами зрительного нерва.
- Наличие деформаций костей конечностей по типу пастьишнего посоха, деформаций и асимметрий черепа характерно для синдрома МОБ.
- Наличие неврологической симптоматики (нистагм, косоглазие, шаткость походки и т.п.) может свидетельствовать в пользу органического поражения ЦНС.
- Нерегулярные менструалоподобные реакции характерны для синдрома МОБ.

2.3. Лабораторные диагностические исследования.

• **Рекомендуется** девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР определение уровня гонадотропных гормонов (исследование лютеинизирующего гормона (ЛГ) крови, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) крови и половых стероидов (исследование уровня общего тестостерона в крови, исследований уровня общего эстрадиола в крови) для подтверждения преждевременного полового развития и дифференциальной диагностики его формы [5, 57–61]. УДД — 4, УУР — С.

Комментарии.

- Наибольшей информативностью в диагностике гонадотропин-зависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методик (ICMAS чувствительностью 0,01 Ед/л или ECLIA с чувствительностью 0,1 Ед/л) и наличии в лаборатории допубертатных нормативов.
- Значение ЛГ выше 0,3 Ед/л при использовании вышеуказанных методик с высокой вероятностью свидетельствует о наличии гонадотропин-зависимого ППР [57–60].
- Значение ЛГ менее 0,3 Ед/л не позволяет исключить гонадотропин-зависимое ППР, так как до 50% здоровых девочек со второй стадией полового развития имеют допубертатный уровень ЛГ [60, 62–64].

- Уровень ЛГ у здоровых девочек младше 2 лет может соответствовать пубертатным значениям в соответствии с характерным для этого возраста «мини-пубертатом», что следует иметь в виду при интерпретации результатов [65, 66].

- У девочек в возрасте до 3 лет с пальпируемыми молочными молочными железами повышенный уровень ФСГ при допубертатных значениях ЛГ указывает на наличие неполной формы ППР — преждевременного телархе [67, 68].

• **Рекомендуется** девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР проведение пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона короткого действия с целью дифференциальной диагностики гонадотропин-зависимого варианта ППР и гонадотропин-независимых форм ППР [5, 60, 67]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии. При клинической картине, соответствующей стадии полового развития по Tanner 3 и выше, в сочетании с пубертатным уровнем ЛГ, в проведении пробы с аналогом Гн-РГ нет необходимости.

Методика проведения пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ крови, вводится аналог ГнРГ короткого действия, на фоне стимуляции которым определяется в динамике уровень ЛГ и ФСГ крови. Препараты ГнРГ, используемые для пробы, и временные точки забора крови представлены в таблице 2.

Критерии оценки пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном: повышение ЛГ более 6 Ед/л на фоне стимуляции свидетельствует в пользу гонадотропин-зависимого ППР [60, 61, 68–74].

В инструкции к применению #трипторелина** 0,1 мг и #бусерелина** 150 мкг/доза нет указания на применение в рамках диагностических тестов при обследовании по поводу нарушений полового развития. Однако данные препараты применяются с указанной выше целью вне зарегистрированных показаний на основании результатов эффективности и безопасности по международным данным и клиническим опытом в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» [75–80].

Ранее пороговым значением ЛГ на пробе с аналогом ГнРГ, подтверждающим центральное ППР, считалось значение 10 Ед/л, однако в соответствии с данными международных исследований и клиническим опытом в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», рекомендовано снизить пороговое значение до 6 Ед/л [60, 61, 68–74].

Отсутствие повышения ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР.

Превышение уровня ФСГ над уровнем ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе. Исследование уровня общего тестостерона крови у мальчиков,

Таблица 2. Варианты проведения пробы с препаратом гонадотропин-рилизинг-гормона

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
#Бусерелин**	300 мкг	Интраназально	0, 1 ч, 4 ч	ЛГ и ФСГ
#Трипторелин**	100 мкг	П/к	0, 1 ч, 4 ч	

исследование уровня общего эстрадиола у девочек позволяет подтвердить диагноз ППР при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях истинного преждевременного полового развития.

Значительное превышение уровня общего эстрадиола крови на фоне допубертатных значений гонадотропных гормонов является критерием эстроген-секретирующих кист и опухолей яичников [17, 19, 20, 44–46, 81].

Значительное превышение уровня андрогенов крови на фоне допубертатных значений гонадотропных гормонов является критерием гиперфункции яичек, опухолей яичек или надпочечников [11, 13].

- **Рекомендуется** у мальчиков с ППР обязательное определение исследования уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНП) в крови для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), альфа-фетопротеина, бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) для исключения герминогенных опухолей, исследование уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) крови и/или дегидроэпиандростерона сульфата крови (ДГЭА-С) для исключения андроген-продуцирующих опухолей надпочечников [82–87]. УДД — 4, УУР — С.

- **Рекомендуется** у девочек с преждевременным адренархе обязательное исследование уровня 17ОНП и ДГЭА/ДГЭА-С для исключения ВДКН; андростендиона крови, ДГЭА/ДГЭА-С крови и общего тестостерона крови для исключения андроген-продуцирующих опухолей яичников или надпочечников [82, 84, 88, 89]. УДД — 4, УУР — С.

Комментарии.

- При идиопатическом преждевременном адренархе уровень ДГЭА-С (ДГЭА-С менее вариабельный показатель по сравнению с ДГЭА) соответствует 2 стадии по Tanner (40–135 мкг/дл или 1,1–3,7 мкмоль/л), тогда как при андроген-продуцирующих опухолях надпочечников ДГЭА-С превышает 500 мкг/дл (15 мкмоль/л).
- Уровень 17ОНП выше 15 нмоль/л (5нг/мл) с высокой вероятностью свидетельствует о неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы. В сомнительных случаях (уровень 17ОНП 6–15 нмоль/л) рекомендовано дообследование (изложены в протоколах по ВДКН).

2.4. Инструментальные диагностические исследования.

- **Рекомендуется** девочкам младше 8 лет с клиническими признаками ППР и мальчикам младше 9 лет с клиническими признаками ППР проведение рентгенограммы кистей рук для оценки костного возраста [90–99]. УДД — 3, УУР — С.

Комментарии.

- Определение костного возраста проводится на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правой) — опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного является критерием ППР [90, 95, 96, 98, 99].
- При определении костного возраста рекомендуется использовать атлас Greulich-Pale, или систему Tanner-Whitehouse, или метод Бухмана [90, 92, 93, 96].
- **Рекомендуется** проведение МРТ головного мозга при доказанном гонадотропин-зависимом харак-

тере ППР девочкам с манифестацией ППР в возрасте 6 лет и младше и мальчикам с манифестацией ППР до 9 лет с целью исключения объемных образований гипоталамо-селлярной области [3, 32, 34, 100, 101]. УДД — 4, УУР — С.

Комментарии.

- Обязательно проведение МРТ у всех мальчиков с гонадотропин-зависимым ППР и у девочек младше 6 лет.
- Девочкам с дебютом гонадотропин-зависимого ППР в промежутке от 6 до 8 лет МРТ проводится при наличии неврологической симптоматики и/или признаков гипопитуитаризма [3, 102].
- Поскольку гонадотропин-зависимое ППР не связано с аденомами гипофиза, нет необходимости в контрастном усилении при проведении МРТ.
- **Рекомендуется** проведение УЗИ мошонки мальчикам с клиническими признаками ППР для оценки возраста объема яичек, исключения объемных образований яичек мальчикам с клиническими признаками ППР [103–106]. УДД — 4, УУР — С.
- **Рекомендуется** проведение УЗИ органов малого таза девочкам с клиническими признаками ППР для оценки соответствия возрасту размеров матки и объема яичников, исключения объемных образований яичников [3, 44–46]. УДД — 3, УУР — В.
- **Рекомендуется** проведение визуализирующих методов исследования надпочечников (УЗИ надпочечников и/или МРТ надпочечников, или по показаниям МСКТ надпочечников) для исключения объемных образований и гиперплазии надпочечников детям с адренархе и/или повышенным уровнем ДГЭА/ДГЭА-С. [84–88, 106] УДД — 4, УУР — С.

Комментарии:

- наличие эхо-признаков фолликула более 1 см в диаметре у девочки препубертатного возраста определяется как киста яичника;
- при проведении УЗИ органов малого таза в рамках диагностики ППР следует оценивать соответствие размеров матки и объема яичников возрасту. Объем яичников рассчитывается по формуле: длина (см) × ширина (см) × высота (см) × 0,5233. При центральном ППР у девочек отмечаются большие размеры матки и объем яичников (по сравнению с препубертатным контролем и девочками с изолированным телархе) [107];
- высокоспецифичным, но малочувствительным признаком гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития является наличие эхо-признаков эндометрия [43];
- у девочек на стадии манифестации гонадотропин-зависимого ППР матка и яичники могут быть еще допубертатных размеров, в связи с чем при дифференциальной диагностике между гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием и изолированным телархе проведение УЗИ матки и яичников у девочек может использоваться только как вспомогательный метод [43, 108, 109].
- **Рекомендуется** проведение МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения мальчикам с ППР и повышенным ХГЧ с целью поиска герминативно-клеточных опухолей [39, 109–113]. УДД — 5, УУР — С.

2.5 Иные диагностические исследования

• Детям с диагнозом синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева **рекомендуется** обследование для исключения других компонентов заболевания [114]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии. Пациентам с синдромом МОБ необходимо регулярное обследование с целью скрининга компонентов заболевания:

- УЗИ щитовидной железы для исключения узлов.
- Исследование уровня свободного тироксина (св.Т4) крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для исключения тиреоидной автономии.
- Исследование уровня соматотропного гормона в крови, исследование уровня пролактина крови, исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора 1 в крови (ИФР-1) для исключения акромегалии и гиперпролактинемии
- Оценка уровня тубулярной реабсорбции фосфатов для исключения гипофосфатемического рахита.
- Исключение синдрома Кушинга у детей первых лет жизни (исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови (АКТГ), исследование уровня общего кортизола крови, исследование уровня свободного кортизола в моче мочи, исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата в крови (ДГЭА-С).
- Проведение глюкозотолерантного теста с определением СТГ (по показаниям — при повышенном уровне СТГ и/или ИФР-1).
- МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза (по показаниям — при отсутствии подавления СТГ на пробе или при гиперпролактинемии).
- Сцинтиграфия костей всего тела для уточнения распространенности фиброзной дисплазии (после 5–6 лет) и/или рентгенография в прямой проекции нижних конечностей для исключения очагов фиброзной дисплазии, угрожаемых патологическими переломами и/или требующих оперативного лечения.
- МСКТ головы (по показаниям — для уточнения очагов фиброзной дисплазии черепа).
- Офтальмоскопия (по показаниям — для исключения атрофии зрительных нервов при наличии очагов фиброзной дисплазии черепа).

• Детям с ППР вследствие объемных образований головного мозга, локализующихся в хиазмально-селлярной области, и детям с ППР, перенесшим облучение хиазмально-селлярной области **рекомендуется** обследование для исключения гипопитуитаризма [114–119]. УДД — 4, УУР — С.

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

3.1. Консервативное лечение.

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Целью лечения ППР является торможение прогрессирования костного возраста и препятствие прогрессии полового развития, что позволит адаптировать пациентов с психологической и социальной точек зрения.

• **Рекомендуется** назначение пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона при установленном диагнозе гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития у девочек до 6 лет и у мальчиков до 9 лет [3, 120] УДД — 5, УУР — С.

• **Рекомендуется** при установленном диагнозе гонадотропин-зависимого преждевременного полового развития у девочек с 6 до 8 лет индивидуальное решение вопроса о назначении пролонгированных аналогов гонадотропин-рилизинг гормона [3, 121] УДД — 5, УУР — С.

Комментарии.

- Возможно назначение пролонгированных аналогов ГнРГ после 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков при наличии приобретенного СТГ дефицита на фоне опухолей ЦНС в том случае, если есть возможность терапии препаратами гормона роста (H01AC: Соматропин Гормоны передней доли гипофиза и их аналоги) для улучшения ростового прогноза.
- Пациентов с гонадотропин-зависимой формой ППР следует включать в Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности» [121].
- В группе девочек с гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием в возрасте от 6 до 8 лет достоверного улучшения ростового прогноза не получено. Вопрос о назначении терапии в данной группе пациентов решается индивидуально с учетом психологической составляющей [122].
- В России на сегодняшний день зарегистрированы для использования у детей с гонадотропин-зависимым преждевременным половым развитием два препарата из группы пролонгированных аналогов ГнРГ для ежемесячных инъекций: #трипторелин** 3,75 мг и #лейпрорелин** 3,75 мг. Оба препарата имеют схожую эффективность и безопасность. Препараты трипторелин** или лейпрорелин** назначаются в/м 1 раз в 28 дней в стартовой дозе 3,75 мг вне зависимости от веса ребенка [123–127].
- В России имеются пролонгированные аналоги ГнРГ более длительного действия — трипторелин** 11,25 мг и #лейпрорелин** 11,25 мг, которые назначаются в/м с частотой 1 раз в 12 нед. Эти препараты используются в Европе и США в лечении детей с преждевременным половым развитием с доказанной эффективностью и безопасностью [3, 120].

• Детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, **рекомендуется** обязательное соблюдение условий терапии пролонгированными аналогами ГнРГ: непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций [117, 128]. УДД — 5, УУР — С.

• Детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, **рекомендуется** регулярная оценка эффективности проводимой терапии [3, 120]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии. Оценка эффективности проводится не раньше, чем через 3 мес от начала лечения, затем не реже 1 раза в год. Оценка результата лечения проводится только по совокупности клинических и лабораторных показателей [3, 129].

Протокол ведения пациентов, получающих терапию пролонгированными аналогами ГнРГ:

- Оценка полового развития — 1 раз/6 мес.
- Антропометрия — 1 раз/6 мес.
- Рентгенография кистей (1 раз/год), при высоких темпах роста и прогрессии полового развития — 1 раз/6 мес.
- Исследование уровня гормонов крови: ЛГ (целевой уровень менее 0,5 Ед/л), общий тестостерон (целевое значение менее 1 нмоль/л) или общий эстрадиол (целевое значение менее 70 пмоль/л) — 1 раз/6 мес. (анализы проводятся за 1–3 дня до очередной инъекции препарата).
- УЗИ органов малого таза у девочек — 1 раз/6 мес. в первый год лечения, далее по показаниям.

Критерии эффективности терапии.

1. Скорость роста (снижение до возрастной нормы).
2. Отсутствие прогрессии полового развития или регресс вторичных половых признаков.
3. Прогрессия костного возраста не более чем на 1 год за 1 год (проводится 1 раз в год, при необходимости через 6 мес).
4. Базальный уровень ЛГ и стероидных гормонов крови (общего тестостерона для мальчиков, общего эстрадиола для девочек) может служить критерием эффективности только в том случае, если до начала лечения имелся повышенный уровень этих гормонов; умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком отсутствия эффекта от терапии.

В сомнительных случаях через 6 месяцев от начала терапии (при неполном соответствии критериям эффективности терапии) проводится проба с аналогом ГнРГ (за 1 день до очередной инъекции аналога ГнРГ), критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ на пробе более 4 Ед/л [130–137]. Считается доказанным отсутствие негативного влияния длительной терапии пролонгированными аналогами ГнРГ на набор веса и снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ППР [129].

В настоящее время не существует четких критериев, определяющих сроки отмены терапии, каждый случай рассматривается индивидуально, принимая во внимание следующие критерии [3]:

- Достижение пубертатного возраста (девочки 10–12 лет, мальчики 11–13 лет).
- Достижение костного возраста (девочки 12–13 лет, мальчики 14 лет).
- Снижение скорости роста менее 2 SD для данного костного возраста.
- Достижение роста, соответствующего костному возрасту (конечный прогнозируемый рост, близкий к целевому).
- Психологическая готовность ребенка и родителей.

• **Рекомендуется** коррекция терапии детям, получающим терапию пролонгированными аналогами ГнРГ по поводу ППР, в случае недостаточного подавления гонадотропинов на фоне лечения (рекомендуется увеличение дозы препарата (трипторелина или лейпрорелина) с 3,75 мг/28 дней до 7,5 мг/28 дней) [131, 137]. УДД — 3, УУР — В.

Лечение гонадотропин-независимого ППР.

1. Детям с ППР вследствие врожденной дисфункции коры надпочечников **рекомендуется** проводить (обследование и лечение) в соответствии с клиническими рекомендациями по ВДКН [138]. УДД — 5, УУР — С.
2. Детям с гонадотропин-независимыми формами ППР вопрос о назначении лечения **рекомендуется** решать в каждом случае индивидуально в специализированных центрах [11, 139]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии. В настоящее время используются ингибиторы ароматазы 3 поколения — #летрозол, #анастрозол**, антиэстрогены — #тамоксифен** или #фулвестрант**, антиандрогены — #бикалутамид**, при этом не существует единых общепринятых схем и доз терапии гонадотропин-независимых форм преждевременного полового развития данными препаратами, но по данным мировой практики при лечении гонадотропин-независимого преждевременного полового развития #летрозол используют в дозе 2,5 мг ежедневно перорально, #анастрозол** 1 мг в день ежедневно, перорально, #тамоксифен** в дозе 10–20 мг в день ежедневно перорально, #фулвестрант** 4 мг/кг внутримышечно каждые 28 дней, #бикалутамид** в дозах от 12,5 до 100 мг/день по данным разных источников [140–148].

Диагноз «Преждевременное половое развитие» не значит в показаниях к применению ни у одного из вышеперечисленных препаратов, поэтому при назначении лекарственного препарата вне зарегистрированных показаний рекомендуется обязательное подробное информирование родителей с подписанием ими информированного согласия и инициация или согласование терапии в специализированных научных центрах с проведением врачебной комиссии [139].

Лечение гонадотропин-независимого преждевременного полового развития при синдроме МОБ у девочек назначается в случае опережения костного возраста на 2 года и более, частых эпизодов кровянистых выделений. В настоящее время рекомендуется назначение ингибитора ароматазы 3 поколения — #летрозол** 2,5 мг × 1 раз в день. При неэффективности данной терапии — сочетание или замена на антиэстрогены — #тамоксифен** 10 мг × 1 раз в день или #фулвестрант** 4 мг/кг/месяц [114, 140–145].

Для лечения гонадотропин-независимого преждевременного полового развития при синдроме МОБ у мальчиков, сопровождающегося опережением костного возраста на 2 года и более, и для лечения тестотоксикоза в настоящее время рекомендуется назначение ингибитора ароматазы 3 поколения #анастрозол** 1 мг × 1 раз в день перорально сочетании с антиандрогенами #бикалутамидом** в дозах от 12,5 до 100 мг/день [146–148].

Возможна трансформация гонадотропин-независимого ППР в гонадотропин-зависимое при костном возрасте, близком к пубертатному. Для диагностики данного состояния используется стандартная проба с аналогом ГнРГ. При доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР у детей с первично периферическим ППР возможно применение пролонгированных аналогов ГнРГ [11, 149, 150]. УДД — 3, УУР — В.

3.2. Хирургическое лечение.

- Хирургическое или лучевое лечение объемных образований головного мозга у детей с ППР **рекомендуется** проводить только по показаниям, определяемым врачом-нейрохирургом: гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие хорошо поддается терапии пролонгированными аналогами ГнРГ вне зависимости от нозологического варианта и не является показанием к хирургическому лечению [125, 126, 129, 130, 131, 151]. УДД — 5, УУР — С.

- Детям с ППР, обусловленным объемными образованиями надпочечников и гонад, **рекомендовано** хирургическое лечение (см. протокол ведения пациентов с опухольями надпочечников и гонад) [152, 153, 154, 155]. УДД — 3, УУР — В.

- **Не рекомендуется** хирургическое удаление кист яичников девочкам при синдроме МОБ, учитывая потенциальный негативный эффект на фертильность и высокую вероятность рецидива кист в оставшейся ткани яичника. Исключение составляют случаи длительной персистенции кист и подозрение на новообразование [114]. УДД — 5, УУР — С.

3.3. Иное лечение.

- Детям с синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева **рекомендовано** проводить терапию каждого компонента заболевания в зависимости от представленности проявлений заболевания в каждом конкретном случае [114]. УДД — 5, УУР — С.

Комментарии. Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями получают лечение у врачей-онкологов по соответствующим протоколам [156, 157]. УДД — 3, УУР — В.

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

При отсутствии своевременного назначения лечения при преждевременном половом развитии отмечается ускоренное закрытие зон роста и негативный прогноз конечного роста, что может потребовать психологической поддержки для адаптации пациента.

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

- Всем детям **рекомендуется** для раннего выявления признаков преждевременного полового развития и своевременного назначения лечения проводить антропометрию (скорость роста за предшествующие 6–12 мес), оценку полового развития на основании шкалы Tanner [4, 47]. УДД — 3, УУР — В.

- Детям с преждевременным половым развитием **рекомендуется** проводить регулярное обследование с оценкой параметров эффективности на фоне проводимого лечения [3, 117]. УДД — 5, УУР — С.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию.

- Плановая госпитализация в специализированный стационар (дневной стационар) детей с подозрением на ППР или для проведения динамического обследования показана при невозможности проведения обследования в полном объеме амбулаторно. Плановая госпитализация в **специализированный** стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом ППР показана при необходимости решения вопроса о назначении препаратов вне зарегистрированных показаний.
- Экстренная госпитализация детей в стационар с подозрением на ППР при наличии неврологической симптоматики, симптомах «острого живота» на фоне объемных образований гонад или надпочечников.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- После уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.
- Маршрутизация пациента в специализированную медицинскую организацию при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ.

На течение и исход заболевания влияют сроки манифестации заболевания, сроки установления диагноза, особенности основного заболевания, на фоне которого развилось преждевременное половое развитие

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

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

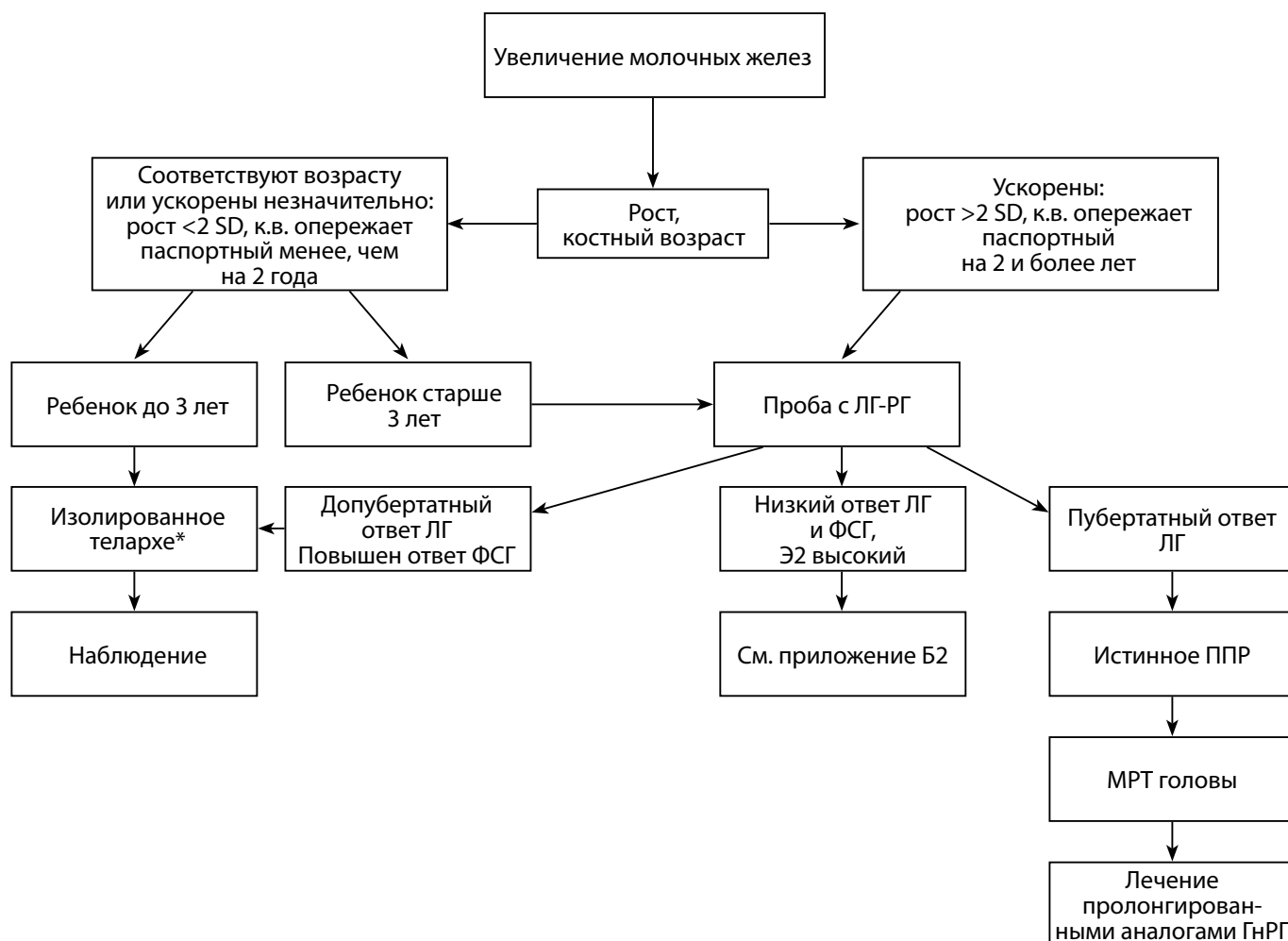
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием и публикацией настоящей статьи.

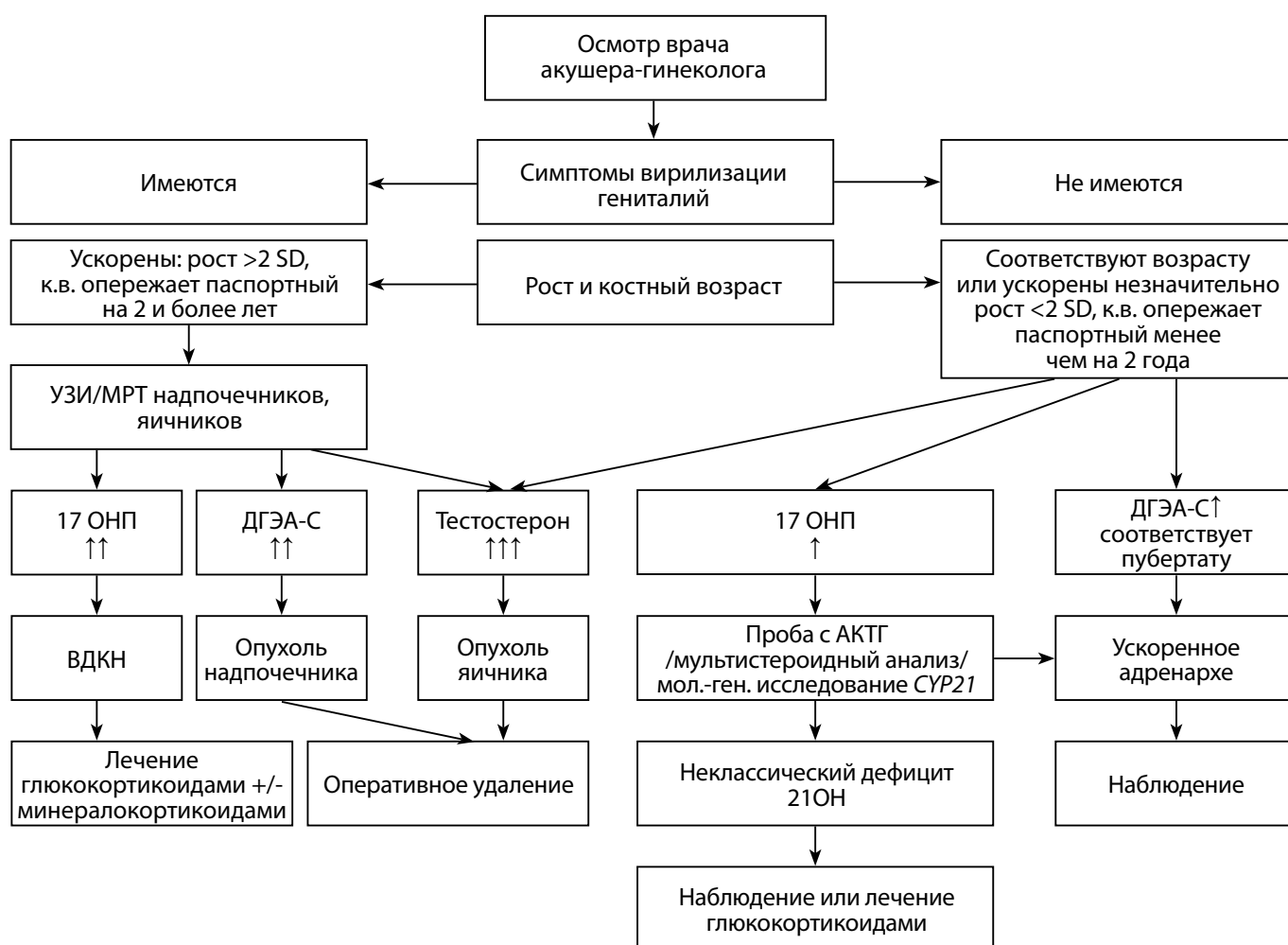
Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Б1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ППР У ДЕВОЧЕК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

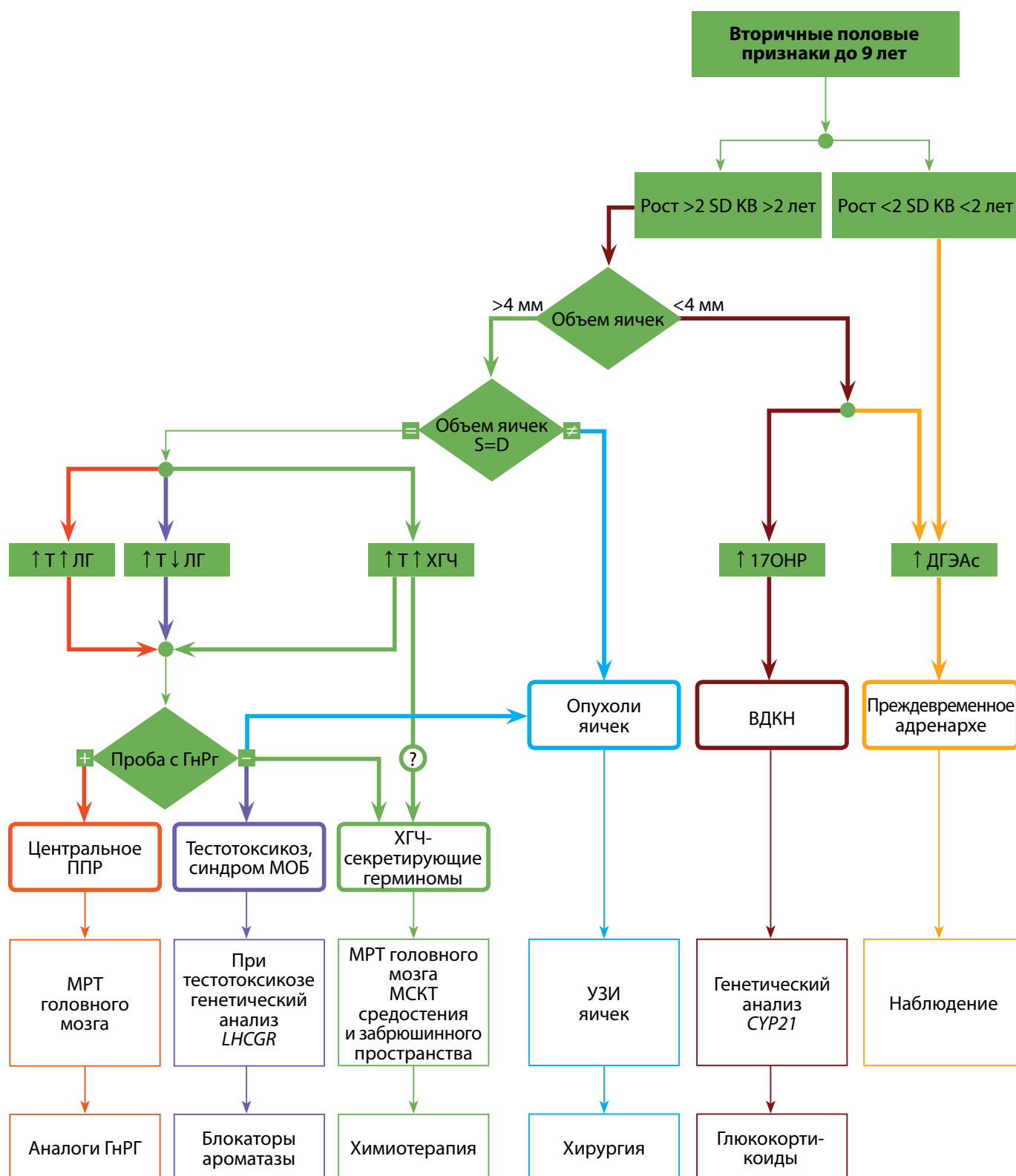
Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. Выполнены измерение роста и оценка SDS роста	УДД — 3, УУР — В.	УДД — 3, УУР — В
2. Проведен подсчет скорости роста за предшествующие 6–12 мес (при наличии данных роста)	УДД — 3, УУР — В	УДД — 3, УУР — В
3. Выполнена клиническая оценка полового развития на основании шкалы Таннер	УДД — 3, УУР — В	УДД — 3, УУР — В
4. Выполнена рентгенография кистей с оценкой костного возраста при диагностике ППР	УДД — 3, УУР — С	УДД — 3, УУР — С
5. Выполнено исследование уровня ЛГ крови при диагностике ППР	УДД — 3, УУР — В	УДД — 3, УУР — В
6. У детей с преждевременным адренархе выполнено определение в крови 17ОНР, ДГЭА/ДГЭА-С при диагностике ППР	УДД — 3, УУР — В	УДД — 3, УУР — В
7. Мальчикам с гонадотропин-зависимым ППР и девочкам с гонадотропин-зависимым ППР младше 6 лет выполнено МРТ головного мозга при диагностике ППР	УДД — 4, УУР — С	УДД — 4, УУР — С
8. Выполнено УЗИ органов малого таза у девочек с ППР и УЗИ мошонки у мальчиков с ППР при диагностике ППР	УДД — 4, УУР — С	УДД — 4, УУР — С
9. Проведены визуализирующие методы исследования надпочечников (УЗИ/МРТ/МСКТ) детям с адренархе и/или с повышенным уровнем ДГЭА и/или ДГЭА-С при диагностике ППР	УДД — 4, УУР — С	УДД — 4, УУР — С
10. Девочкам младше 6 лет и мальчикам младше 9 лет назначен аналог Гн-РГ пролонгированного действия при доказанном центральном ППР	УДД — 5, УУР — С	УДД — 5, УУР — С
11. Детям с центральным ППР, получающим лечение аналогом Гн-РГ пролонгированного действия, проводится регулярное (1 раз в 6–12 мес.) обследование для оценки эффективности терапии	УДД — 5, УУР — С	УДД — 5, УУР — С
12. Детям с центральным ППР, получающим лечение аналогом Гн-РГ пролонгированного действия, при выявлении неэффективности проводимого лечения, проведена коррекция терапии.	УДД — 3, УУР — В	УДД — 3, УУР — В

Б1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ППР У ДЕВОЧЕК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ (продолжение)**Б2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ППР У ДЕВОЧЕК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И МЕНСТРУАЛОПОДОБНЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ**

Б3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ППР У ДЕВОЧЕК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗОЛИРОВАННЫМ АДРЕНАРХЕ

Б4. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ППР У МАЛЬЧИКОВ



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие: норма и патология. — М.: Колор Ит Студио; 2002. — С. 67-69. [Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. *Polovoe razvitiye: norma i patologiya*. Moscow: Kolor It Studio; 2002. P. 67-69. (In Russ.).]
- Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум паблшинг; 2006. [Dedov II, Peterkova VA. *Rukovodstvo po detskoj endokrinologii*. Moscow: Universum publishing; 2006. (In Russ.).]
- Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-e762. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1783>
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
- Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatr Drugs*. 2015;17(4):273-281. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-015-0130-8>
- Partsch C-J, Japing I, Siebert R, et al. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *J Pediatr*. 2002;141(3):441-444. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127280>
- Temple IK, Cockwell A, Hassold T, et al. Maternal uniparental disomy for chromosome 14. *J Med Genet*. 1991;28(8):511-514. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.28.8.511>
- Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, et al. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet*. 2014;51(8):495-501. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102396>
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):105-124. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.138>
- Berberoglu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):164-174. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v1i4.3>
- Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.04.007>
- Rousseau-Merck MF, Misrahi M, Atger M, et al. Localization of the human luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) to chromosome 2p21. *Cytogenet Genome Res*. 1990;54(1-2):77-79. doi: <https://doi.org/10.1159/000132962>
- Shenker A, Laue L, Kosugi S, et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty. *Nature*. 1993;365(6447):652-654. doi: <https://doi.org/10.1038/365652a0>
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in the McCune-Albright Syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(24):1688-1695. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199112123252403>
- Svoboda P, et al. Biochemistry of transmembrane signaling mediated by trimeric G proteins. *Physiol. Res*. 2004;53(1):141-152.
- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(S1):S4. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S1-S4>
- Coutant R, Lumbroso S, Rey R, et al. Macroorchidism due to Autonomous Hyperfunction of Sertoli Cells and Gsα Gene Mutation: An Unusual Expression of McCune-Albright Syndrome in a Prepubertal Boy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1778-1781. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7391>
- Sinnecker G, Willig RP, Stahnke N, Braendle W. Precocious pseudopuberty associated with multiple ovarian follicular cysts and low plasma oestradiol concentrations. *Eur J Pediatr*. 1989;148(7):600-602. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00441508>
- Pienkowski C, Cartault A, Carfagna L, et al. Ovarian cysts in prepubertal girls. *Endocr Dev*. 2012;22:101-111. doi: <https://doi.org/10.1159/000326627>
- Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol*. 1983;14(6):493-511. doi: [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(83\)80004-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(83)80004-5)
- McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:149-179. doi: <https://doi.org/10.1210/rp.57.1.149>
- Kubo O, Yamasaki N, Kamijo Y, et al. Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. *J Neurosurg*. 1977;47(1):101-105. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1977.47.1.101>
- Kitanaka C, Matsutani M, Sora S, et al. Precocious puberty in a girl with an hCG-secreting suprasellar immature teratoma. *J Neurosurg*. 1994;81(4):601-604. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1994.81.4.601>
- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-279. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.1.7829625>
- Безлепкина О.Б., Семичева Т.В., Яровая И.С. Синдром Van Wyk-Grumbach (обзор литературы с описанием случаев) // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 40. — №4. — С. 35-38. [Bezlepina OB, Semicheva TV, Yarovaia IS. Van Wyk-Grumbach syndrome in children (Review of literature with descriptions of clinical cases). *Problems of Endocrinology*. 1994;40(4):35-38. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12143>
- Wyk JJ Van, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-435. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(60\)80250-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(60)80250-8)
- Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2198-2207. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1024>
- de Vries L, Guz-Mark A, Lazar L, et al. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty. *J Pediatr*. 2010;156(3):466-471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.071>
- Novello L, Speiser PW. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann*. 2018;47(1):e7-e11. doi: <https://doi.org/10.3928/19382359-20171214-04>
- Teilmann G. Prevalence and Incidence of Precocious Pubertal Development in Denmark: An Epidemiologic Study Based on National Registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-1328. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0012>
- Jung H, Ojeda SR. Pathogenesis of precocious puberty in hypothalamic hamartoma. *Hormone Research*. 2002;57(2):31-34. doi: <https://doi.org/10.1159/000058097>
- Valdúez JM, Cristante L, Dammann O, et al. Hypothalamic Hamartomas. *Neurosurgery*. 1994;34(6):949-958. doi: <https://doi.org/10.1227/00006123-199406000-00001>
- Gjikopulli A, Kollcaku L, Grimci L, et al. P32 – 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:S103. doi: [https://doi.org/10.1016/S1090-3798\(15\)30345-7](https://doi.org/10.1016/S1090-3798(15)30345-7)
- Stephen M, Zage P, Waguespack S. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011;2011(1):184502. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/184502>
- Wood LD, Noë M, Hackeng W, et al. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas. *Virchows Arch*. 2017;470(4):391-400. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2086-2>
- Imel EA, Econs MJ. Fibrous dysplasia, phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2007;4(4):434-439.
- Foster CM, Ross JL, Shawker T, et al. Absence of Pubertal Gonadotropin Secretion in Girls with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(6):1161-1165. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-58-6-1161>
- Rivarola M, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: Organic central precocious puberty. *Acta Paediatr*. 2007;90(7):751-756. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb02800.x>
- Mills JL. Premature Thelarche. *Am J Dis Child*. 1981;135(8):743. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1981.02130320057019>
- DeSalvo DJ, Mehra R, Vaidyanathan P, Kaplowitz PB. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(3-4):215-221. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0283>

42. Van Winter JT, Noller KL, Zimmerman D, Melton LJ. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984. *J Pediatr*. 1990;116(2):278-280. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82891-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82891-4)
43. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):891-898. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02151>
44. Millar DM, Blake JM, Stringer DA, et al. Prepubertal Ovarian Cyst Formation: 5 Years' Experience. *J Diagnostic Med Sonogr*. 1993;9(3):168-168. doi: <https://doi.org/10.1177/875647939300900331>
45. de Sousa G, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: A report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones*. 2008;7(2):170-174. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401509>
46. Papanikolaou A, Michala L. Autonomous Ovarian Cysts in Prepubertal Girls. How Aggressive Should We Be? A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):292-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpap.2015.05.004>
47. Papadimitriou A, Beri D, Tsialla A, et al. Early growth acceleration in girls with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr*. 2006;149(1):43-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.02.005>
48. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Child*. 1989;64(8):1170-1176. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.64.8.1170>
49. Ladjouze A, Soskin S, Garel C, et al. GH deficiency with central precocious puberty: A new rare disorder associated with a developmental defect of the hypothalamic-pituitary area. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(4):463-469. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0688>
50. Burke AB, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis*. 2017;23(6):697-708. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.12563>
51. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporosis Rep*. 2016;14(5):178-186. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0317-0>
52. Kim I-S, Kim ER, Nam HJ, et al. Activating Mutation of G54a in McCune-Albright Syndrome Causes Skin Pigmentation by Tyrosinase Gene Activation on Affected Melanocytes. *Horm Res Paediatr*. 1999;52(5):235-240. doi: <https://doi.org/10.1159/000023467>
53. Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and Age Incidence of Precocious Puberty in Girls: A Multicentric Study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(1):695-701. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.S1.695>
54. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
55. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.44.235.291>
56. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995;127(1):40-46. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70254-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70254-7)
57. Neely EK, Wilson DM, Lee PA, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J Pediatr*. 1995;127(1):47-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70255-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70255-5)
58. Houk CP, Kunselman AR, Lee PA. Adequacy of a Single Unstimulated Luteinizing Hormone Level to Diagnose Central Precocious Puberty in Girls. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1059-e1063. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1180>
59. Resende EAMR, Lara BHJ, Reis JD, et al. Assessment of Basal and Gonadotropin-Releasing Hormone-Stimulated Gonadotropins by Immunochemiluminometric and Immunofluorometric Assays in Normal Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1424-1429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1569>
60. Bay K, Andersson A-M, Skakkebaek NE. Estradiol levels in prepubertal boys and girls - analytical challenges. *Int J Androl*. 2004;27(5):266-273. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00487.x>
61. Harrington J, Palmert MR, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):15-20. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304414>
62. Lee D-M, Chung I-H. Morning basal luteinizing hormone, a good screening tool for diagnosing central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):27-33. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.27>
63. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-372. doi: <https://doi.org/10.1159/000501336>
64. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):73-80. doi: <https://doi.org/10.1159/000362414>
65. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, et al. The Response to Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Stimulation Test Does Not Predict the Progression to True Precocious Puberty in Girls With Onset of Premature Thelarche in the First Three Years of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):433-439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3292>
66. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, et al. Premature Thelarche and Central Precocious Puberty: The Relationship Between Clinical Presentation and the Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):474-479. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-3-474>
67. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, et al. Gonadotropin Secretory Dynamics During Puberty in Normal Girls and Boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1251-1258. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-5-1251>
68. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995;127(1):40-46. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70254-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70254-7)
69. Brito VN. Diagnostic Value of Fluorometric Assays in the Evaluation of Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3539-3544. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.84.10.3539>
70. Brito VN, Latronico AC, Arnhold JJP, Mendonca BB. A Single Luteinizing Hormone Determination 2 Hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in Girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4338-4342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031537>
71. Pasternak Y, Friger M, Loewenthal N, et al. The utility of basal serum LH in prediction of central precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):295-299. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0720>
72. Sathasivam A, Garibaldi L, Shapiro S, et al. Original article: Leuprolide stimulation testing for the evaluation of early female sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):375-381. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03796.x>
73. Lee DS, Ryoo NY, Lee SH, et al. Basal luteinizing hormone and follicular stimulating hormone: is it sufficient for the diagnosis of precocious puberty in girls? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(4):196. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2013.18.4.196>
74. Freire AV, Escobar ME, Gryngarten MG, et al. High diagnostic accuracy of subcutaneous Triptorelin test compared with GnRH test for diagnosing central precocious puberty in girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):398-404. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04517.x>
75. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, et al. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics*. 1996;97:517-519.
76. Roger M, Lahlou N, Chaussain JL. *Gonadotropin-releasing hormone testing in pediatrics*. In: *Ranke MB, ed. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Heidelberg, Germany: Johann Ambrosius Barth; 1996. P. 346-369.
77. Wilson DA, Hofman PL, Miles HL, et al. Evaluation of the buserelein stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr*. 2006;148(1):89-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.045>
78. Khadilkar V, Khadilkar A, Prasad H, et al. Evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(3):400. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.95682>
79. Болмасова А.В. Оптимизация ростового прогноза у детей с гонадотропинзависимыми формами преждевременного полового развития опухолевого и неопухолевого генеза: Дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2012. [Bolmasova AV. Optimizatsiya rostovogo prognoza u detei s gonadotropinzavisimymi formami prezhdevremennogo polovogo razvitiya opukholevogo i neopukholevogo geneza. [dissertation] Moscow; 2012. (In Russ.).]
80. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Górska I, Kosmowska B, Glaz C. The levels of selected hormones in serum and ovarian cyst fluid in girls and young women. *Ginek Pol*. 1999;70(5):236-241.

81. Padilla SL. Androgen-producing tumors in children and adolescents. *Adolesc Pediatr Gynecol*. 1989;2(3):135-142. doi: [https://doi.org/10.1016/S0932-8610\(89\)80003-9](https://doi.org/10.1016/S0932-8610(89)80003-9)
82. Englund AT. Pediatric Germ Cell and Human Chorionic Gonadotropin — Producing Tumors. *Am J Dis Child*. 1991;145(11):1294. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1991.02160110086026>
83. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):543-549. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12543>
84. Razavi Z., RastgooHaghi A. Precocious Puberty Associated with an Adrenal Tumor: A case report. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2016;16(2):136-141
85. Goyal A, Malhotra R, Khadgawat R. Precocious pseudopuberty due to virilising adrenocortical carcinoma progressing to central precocious puberty after surgery. *BMJ Case Rep*. 2019;12(3):e229476. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229476>
86. Kafi SE, Alagha E, Shazly MA, Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus*. 2019;11(12):e6440. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6440>
87. Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, et al. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2835-2840. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0314>
88. Comite F, Schiebinger RJ, Albertson BD, et al. Isosexual Precocious Pseudopuberty Secondary to a Feminizing Adrenal Tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(3):435-440. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-58-3-435>
89. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. New York: Academic Press\$ 1975.
90. Vejvoda M, Grant DB. Discordant bone maturation of the hand in children with precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr*. 1981;70(6):903-905. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb06248.x>
91. Жуковский М.А., Бухман А.И. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков г. Москвы / В кн. *Детская эндокринология: Руководство для врачей*. — М.: Медицина; 1995. С. 40. [Zhukovskii MA, Bukhman AI. *Sroki okosteneniya skeleta kisti i distal'nogo otdela predplech'ya u detei i podrostkov g. Moskvy* In: *Detskaya endokrinologiya: Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina; 1995. P. 40. (In Russ.)].
92. Greulich W, Pyle S. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford, Calif: Stanford University Press; 1999.
93. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, et al. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):172-173. doi: <https://doi.org/10.1136/adsc.81.2.172>
94. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, et al. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol*. 2000;73(869):560-567. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.73.869.10884758>
95. Martin DD, Stahl K, Schweizer R, et al. Validation of BoneXpert in children with precocious puberty. *Horm Res* 2008;70(1):73.
96. Breen MA, Tsai A, Stamm A, Kleinman PK. Bone age assessment practices in infants and older children among Society for Pediatric Radiology members. *Pediatr Radiol*. 2016;46(9):1269-1274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3618-7>
97. Xu Y-Q, Li G-M, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(1):69-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.010>
98. Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, et al. The Use of Bone Age in Clinical Practice – Part 2. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(1):10-16. doi: <https://doi.org/10.1159/000329374>
99. Mogensen SS, Akglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty. *PLoS One*. 2012;7(1):e29829. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029829>
100. Lee J, Kim J, Yang A, et al. Etiological trends in male central precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(2):75-80. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.2.75>
101. Kaplowitz PB. Do 6-8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0027-5>
102. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol*. 1985;9(3):177-192. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-198503000-00002>
103. Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G, et al. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. *J Pediatr Surg*. 2010;45(9):1868-1873. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.120>
104. Wendt S, Shelson J, Wright K, Furman W. Neoplastic causes of abnormal puberty. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(4):664-671. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24825>
105. Alagha E, Kafi SE, Shazly MA, Al-Agha A. Precocious Puberty Associated with Testicular Hormone-secreting Leydig Cell Tumor. *Cureus*. December 2019;11(12):e6441. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6441>
106. Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: Early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr*. 1995;154(3):182-186. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01954267>
107. Sathasivam A, Rosenberg HK, Shapiro S, et al. Pelvic Ultrasonography in the Evaluation of Central Precocious Puberty: Comparison with Leuprolide Stimulation Test. *J Pediatr*. 2011;159(3):490-495. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.032>
108. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(6):819-827. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.6148>
109. Kang E, Cho JH, Choi J-H, Yoo H-W. Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin-independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(3):136. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.3.136>
110. Schneider DT, Terenziani M, Cecchetto G. et al., editors. *Gonadal and extragonadal germ cell tumors, sex cord stromal and rare gonadal tumors*. In: *Rare Tumors in Children and Adolescents*. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2102. P. 327-402.
111. Parida L. Nonurological malignancies in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2014;19:31-37. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9261.125960>
112. Lin X, Wu D, Zheng N, et al. Gonadal germ cell tumors in children. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7386. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007386>
113. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>
114. Mulder RL, Kremer LCM, Santen HM van, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):616-632. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.06.004>
115. van Iersel L, Li Z, Srivastava DK, et al. Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6101-6115. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00834>
116. Costin G, Kaufman F. Hypopituitarism and precocious puberty (pp). *Pediatr Res*. 1984;18(1):166A-166A. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-198404001-00437>
117. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12(1):40-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0088-4>
118. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5(2):88-99. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1051>
119. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):357-372. doi: <https://doi.org/10.1159/000501336>
120. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 N 403 (ред. от 20.11.2018) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента». [Federal Law of Russian Federation №403 of 26.04.2012 (Ed. 20.11.2018) «O poryadke vedeniya Federal'nogo registra lits, stradayushchikh zhizneugrozhayushchimi i khronicheskimi progressiruyushchimi redkimi (orfannymi) zabolevaniyami, privodyashchimi k sokrashcheniyu prodolzhitel'nosti zhizni grazhdan ili ikh invalidnosti, i ego regional'nogo segmenta». (In Russ.)].

121. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth Pattern and Final Height after Cessation of Gonadotropin-Suppressive Therapy in Girls with Central Sexual Precocity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3483-3489. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0321>
122. Parker KL, Baens-Bailon RG, Lee PA. Depot Leuprolide Acetate Dosage for Sexual Precocity*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(1):50-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-1-50>
123. Partsch, E von Büren, M Bra C-J. Efficacy of the subcutaneous reformulated triptorelin depot in children with central precocious puberty. *Acta Paediatr.* 1998;87(12):1240-1244. doi: <https://doi.org/10.1080/080352598750030906>
124. Tatò L, Savage MO, Antoniazzi F, et al. Optimal Therapy of Pubertal Disorders in Precocious/Early Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(2):985-995. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2001-s211>
125. Antoniazzi F, Zamboni G. Central Precocious Puberty. *Pediatr Drugs.* 2004;6(4):211-231. doi: <https://doi.org/10.2165/00148581-200406040-00002>
126. Yilmaz GC, Kara C, Bitkin EC, Aydin HM. Comparison of Triptorelin Versus Leuprolide in Treatment of Girls with Central Precocious Puberty. In European Society for Paediatric Endocrinology; [Internet] 2016 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0086/hrp0086p2-p778>.
127. Lahlou N, Carel J-C, Chaussain J-L, Roger M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(1):723-737. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.S1.723>
128. Boepple PA, Mansfield MJ, Wierman ME, et al. Use of a Potent, Long Acting Agonist of Gonadotropin-Releasing Hormone in the Treatment of Precocious Puberty*. *Endocr Rev.* 1986;7(1):24-33. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-7-1-24>
129. Cook JS, Doty KL, Conn PM, Hansen JR. Assessment of depot leuprolide acetate dose-adequacy for central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(5):1206-1209. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.5.1569169>
130. Carel J-C, Lahlou N, Guazzarotti L, et al. Treatment of central precocious puberty with depot leuprolide. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(6):699-704. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1320699>
131. Lawson ML, Cohen N. A Single Sample Subcutaneous Luteinizing Hormone (LH)-Releasing Hormone (LHRH) Stimulation Test for Monitoring LH Suppression in Children with Central Precocious Puberty Receiving LHRH Agonists 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4536-4540. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.12.6181>
132. Brito VN, Latronico AC, Arnhold JP, Mendonca BB. A Single Luteinizing Hormone Determination 2 Hours after Depot Leuprolide Is Useful for Therapy Monitoring of Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty in Girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4338-4342. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031537>
133. Carel J-C, Blumberg J, Seymour C, et al. Three-month sustained-release triptorelin (11.25 mg) in the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):119-124. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02056>
134. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential Comparisons of One-Month and Three-Month Depot Leuprolide Regimens in Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1862-1867. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1500>
135. Latronico AC, Brito VN, Carel J-C. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-274. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00380-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00380-0)
136. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:1-16. doi: <https://doi.org/10.1159/000501336>
137. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей Ф32 с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И., Петерковой В.А. — М.: Практика; 2014. — С. 277–294. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei F32 s endokrinnyimi zabolovaniyami. Ed by Dedova II, Peterkovoi VA. Moscow: Praktika; 2014. P. 277–294. (In Russ.)].
138. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5.05.2012 г. №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii ot 5.05.2012. №502n «Ob utverzhdenii poriyadka sozdaniya i deyatel'nosti vrachebnoi komissii meditsinskoi organizatsii». (In Russ.)].
139. Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The Aromatase Inhibitor Anastrozole Is Ineffective in the Treatment of Precocious Puberty in Girls with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2751-2754. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2090>
140. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):477-483. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0526>
141. Feuillan P, Calis K, Hill S, et al. Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2100-2106. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2350>
142. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr.* 2003;143(1):60-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(03\)00128-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00128-8)
143. de G. Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, et al. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):184-189. doi: <https://doi.org/10.1159/000435881>
144. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2012-26>
145. Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, et al. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole. *J Pediatr.* 2006;149(3):416-420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.027>
146. Reiter EO, Mauras N, McCormick K, et al. Bicalutamide plus Anastrozole for the Treatment of Gonadotropin-Independent Precocious Puberty in Boys with Testotoxicosis: A Phase II, Open-Label Pilot Study (BATT). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(10). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.161>
147. Tessaris D, Matarazzo P, Mussa A, et al. Combined treatment with bicalutamide and anastrozole in a young boy with peripheral precocious puberty due to McCune-Albright Syndrome. *Endocr J.* 2012;59(2):111-117. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0214>
148. Güven A, Nurcan Cebeci A, Hancil S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. *Hormones.* 2015;14(2):265. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1555>
149. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, et al. True Precocious Puberty Complicating Congenital Adrenal Hyperplasia: Treatment with a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(5):857-861. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-58-5-857>
150. Brito VN, Spinola-Castro AM, Kochi C, et al. Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):163-172. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-399700000144>
151. Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. *Clinical Obstetrics Gynecol.* 1977;20(3):607e23.
152. Mayer SK, Oligny LL, Deal C, et al. Childhood adrenocortical tumors: Case series and reevaluation of prognosis - A 24-year experience. *J Pediatr Surg.* 1997;32(6):911. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90649-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90649-7)
153. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, et al. Leydig cell tumor of the testis: A clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(11):1361. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199811000-00006>
154. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838-845. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.085>
155. Murray MJ, Bartels U, Nishikawa R, et al. Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e470-e477. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00244-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00244-2)
156. Клинические рекомендации «Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли у детей» разработанные Национальным обществом детских гематологов, онкологов. 2020. [Klinicheskie rekomendatsii «Ekstrakranial'nye germinogenno-kletochnye opukholi u detei» razrabotannye Natsional'nym obshchestvom detskikh gematologov, onkologov. 2020. (In Russ.)]. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/69_1#doc_b

Рукопись получена: 24.09.2021. Одобрена к публикации: 25.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зубкова Наталья Анатольевна**, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 5064-9992; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; e-mail: zunata2006@yandex.ru

Алимова Ирина Леонидовна, д.м.н., профессор [Irina L. Alimova, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 4583-9822; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3230-1337>; e-mail: iri-alimova@yandex.ru

Башнина Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Bashnina, PhD]; eLibrary SPIN: 5568-0690; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>; e-mail: bashnina@mail.ru

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

Болотова Нина Викторовна, д.м.н. [Nina V. Bolotova, MD]; eLibrary SPIN: 5061-1600; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>; e-mail: kafedranv@mail.ru

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

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

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [Alexey V. Kiyaev, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7092-7894; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; e-mail: thyroend@mail.ru

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

Кострова Ирина Борисовна [Irina B. Kostrova]; eLibrary SPIN: 9224-7047; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-3785>; e-mail: ira-kostrova@mail.ru

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

Малиевский Олег Артурович, д.м.н. [Oleg A. Malievskiy, MD]; eLibrary SPIN: 6813-5061; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; e-mail: malievsky@list.ru

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

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

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

Самсонова Любовь Николаевна, д.м.н. [Lyubov N. Samsonova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7117-0960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0208-4116>; e-mail: samsonovarmapo@yandex.ru

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Tatiana E. Taranushenko, MD, Professor]; eLibrary SPIN: 4777-0283; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>; e-mail: tetar@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Зубкова Н.А., Калинченко Н.Ю., Карева М.А., Кияев А.В., Колодкина А.А., Кострова И.Б., Маказан Н.В., Малиевский О.А., Орлова Е.М., Петряйкина Е.Е., Самсонова Л.Н., Таранушенко Т.Е. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 84-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12821>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Alimova IL, Bashnina EB, Bezlepkin OB, Bolotova NV, Zubkova NA, Kalinchenko NU, Kareva MA, Kiyaev AV, Kolodkina AA, Kostrova IB, Makazan NV, Malievskiy OA, Orlova EM, Petryaykina EE, Samsonova LN, Taranushenko TE. Clinical guidelines «Precocious puberty». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):84-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12821>

КОММЕНТАРИИ К КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ «ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА»



© Г.А. Герасимов

Глобальная сеть по йоду, Мёртл Бич, США

В письме представлен анализ некоторых разделов клинических рекомендаций «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода», опубликованных в №3 журнала «Проблемы эндокринологии» за 2021 г. В частности, обсуждаются разделы, посвященные кодированию заболеваний щитовидной железы по МКБ-10 в зависимости от йодного статуса населения отдельных субъектов Российской Федерации, а также вопросы диагностики и лечения, такие как «верификация» зоба, выявленного пальпацией, или назначение подавляющему большинству детей, подростков и взрослых людей препаратов калия йодида. Отдельно обсуждаются препятствия к эпидемиологической оценке йодного статуса населения при обследовании школьников в связи с введением в 2020 г. СанПиН, требующего обязательного использования йодированной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей стране.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный статус; йодированная соль; йодид калия; эндемический зоб; МКБ-10; нетоксический зоб; клинические рекомендации; Российская Федерация.

COMMENTS TO CLINICAL GUIDELINES “IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND DISEASES”

© Gregory A. Gerasimov

Iodine Global Network (IGN), Myrtle Beach, USA

The Letter to Editor presents an analysis of some sections of the clinical guidelines «Diseases and conditions associated with iodine deficiency» published in No. 3 of the journal «Problems of Endocrinology» for 2021. In particular, the discussion deals with the coding of thyroid diseases according to ICD-10, depending on the iodine status of the population of constituent entities of the Russian Federation, as well as issues of diagnosis and treatment, such as «verification» of goiter detected by palpation, or treatment of the vast majority of children, adolescents and adults with potassium iodide. The obstacles to the epidemiological assessment of the iodine status of the population when examining schoolchildren are discussed separately, in connection with the introduction in 2020 of the new regulation, which requires the mandatory use of iodized salt for cooking in school canteens throughout the country.

KEYWORDS: Iodine status; iodized salt; potassium iodide; endemic goiter; ICD-10; non-toxic goiter; clinical guidelines; Russian Federation.

Настоящая публикация, написанная в жанре «Письма в редакцию», ставит своей задачей анализ некоторых разделов клинических рекомендаций «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» (далее — *Рекомендации*), опубликованных в №3 журнала «Проблемы эндокринологии» за 2021 г. [1]. В целом эти *Рекомендации* являются очень полезным руководством для практических врачей и организаторов здравоохранения, и их необходимость и актуальность трудно переоценить. Вместе с тем некоторые разделы *Рекомендаций*, на мой взгляд, нуждаются в уточнениях и дополнениях, а другие — содержат спорные положения, требующие дополнительного обсуждения.

Поскольку в соответствии с современными требованиями [2] всем клиническим рекомендациям необходимо присваивать уровень убедительности (УУР) и уровень достоверности доказательств (УДД), было бы целесообразно привести в обновленной версии *Рекомендаций* расшифровку градаций шкалы оценки УУР и УДД, представленную ниже в таблицах 1 и 2.

Расшифровка УУР и УДД полезна также тем, что значительная их часть в обсуждаемых *Рекомендациях* имеет низкий уровень УУР (С) и УДД (4 и 5), что нужно

принимать во внимание при их практическом применении.

Ряд пожеланий относится к разделу 1.4 «Особенности кодирования заболеваний или состояний (группы заболеваний и состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем».

К сожалению, этот раздел *Рекомендаций* включает в себя только список нозологий, относящихся к кодам E01 и E04 по МКБ, без каких-либо указаний по их практическому использованию. Учитывая, что *Рекомендации* посвящены заболеваниям, связанным с дефицитом йода, логично было бы сфокусировать внимание на болезнях щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, и сходных состояниях (E01)¹, к которым относятся [3]:

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

E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью. Узловой зоб, связанный с недостатком йода;

¹ Упомянутый в разделе 1.4 *Рекомендаций* код E02 — субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности — был исключен из МКБ в 2016 г [3].



Таблица 1. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [2]

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)

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [2]

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

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

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

Однако, согласно «Аналитическому обзору по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг.» [4], в России на начало 2016 г. было зарегистрировано на 30% больше пациентов с «другими формами нетоксического зоба» (более миллиона), чем со всеми болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью, вместе взятыми (около 700 тыс.). При этом оставались непонятными критерии, которыми руководствовались российские врачи, относя часть диагнозов к группе заболеваний щитовидной железы, связанных с йодным дефицитом (E01), а других — к, условно говоря, «спорадической» категории (E04). Я не напрасно закавычил термин «спорадический», так как в современной научной литературе он практически не применяется, а МКБ-10 использует термины, перечисленные ниже [3].

E04.0 Нетоксический диффузный зоб.

E04.1 Нетоксический одноузловой зоб.

E04.2 Нетоксический многоузловой зоб.

E04.8 Другие уточненные формы нетоксического зоба.

E04.9 Нетоксический зоб неуточненный.

Хорошо известно, что на практике дифференцировать «спорадический» зоб от эндемического по клинико-лабораторным и инструментальным показателям практически невозможно². Для этого используются не клинические, а эпидемиологические критерии: «спорадическим» зобом считается только в странах (или регионах внутри стран) с оптимальной йодной обеспеченностью, где эндемического зоба, связанного с йодной недостаточностью, не должно быть по определению [5].

Тут следует оговориться, что лишь очень небольшое число стран мира в принципе ведут систематический учет случаев нетоксического диффузного зоба (как «спорадического», так и эндемического). Вместо этого в США, например, национальные Центры по контролю за заболеваемостью (CDC) регулярно (примерно раз в 10 лет) исследуют концентрацию йода в моче (КЙМ) у репрезентативных групп населения, причем не по географическим регионам, а по этническим группам, а сведения размещают на своем официальном сайте [7]. Согласно опубликованным там данным,

² Хотя КЙМ является хорошим индикатором йодного статуса в популяционных исследованиях, ее значение для оценки индивидуального йодного статуса ограничено высокой повседневной изменчивостью потребления и экскреции йода. У взрослых индивидуальные вариации КЙМ высоки при анализе как суточных, так и разовых проб мочи, поэтому для оценки индивидуального йодного статуса с точностью $\pm 20\%$ необходимо исследовать концентрацию йода примерно в 10 пробах мочи, собранных в разные дни [6].

население США имеет адекватный йодный статус³. Сходная с российской система статистического учета заболеваний щитовидной железы существует только в скандинавских странах и некоторых бывших советских республиках.

Например, за последние 20 лет в Швеции не было зарегистрировано ни одного случая нетоксического зоба, связанного с йодной недостаточностью (E01), что не должно вызывать большого удивления: в этой стране с 1936 г. проводится йодирование соли, и уже много десятилетий тому назад был достигнут оптимальный йодный статус населения. А вот в Беларуси, устранившей дефицит йода около 20 лет тому назад, по-прежнему официально регистрируется заболеваемость эндемическим зобом (E01), хотя этой нозологии там уже быть не должно (медианная КЙМ как по всей стране, так и по отдельным областям находится в оптимальном диапазоне), а все новые случаи увеличения щитовидной железы должны в принципе регистрироваться как нетоксический зоб (E04) [5].

Однако, в отличие от Швеции и Беларуси, где действуют общенациональные эффективные программы йодной профилактики, в России ситуация с йодной обеспеченностью населения в существенной мере различается по отдельным регионам. После длительного перерыва Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии в 2020–2021 гг. стал вновь проводить мониторинг йодной обеспеченности: исследования были выполнены в Тыве, Крыму и Брянской области.

Наиболее обнадеживающие результаты были получены в Республике Тыва, в которой 25 лет тому назад имелись тяжелый йодный дефицит и даже случаи кретинизма. В 2020 г. 95,2% домохозяйств Тывы использовали йодированную соль, медианная КЙМ составила 153 мкг/л, а частота зоба у школьников — 7,7%. По данным медико-генетической службы республики, в 2019 г. при обследовании 6023 новорожденных только у 128 (2,1%) уровень тиреотропного гормона (ТТГ) превышал 5 мЕд/л, что тоже является свидетельством оптимального йодного статуса. Вместе с тем в 2017–2019 гг. на долю заболеваний щитовидной железы, связанных с дефицитом йода, приходилось 83,6% случаев [9]. Это противоречит здравому смыслу: если в Тыве устранен этиологический фактор (недостаточность йода в питании), то новые случаи зоба следует относить не к категории «связанных с йодной недостаточностью» (E01), а к категории E04.

Иная ситуация складывалась в Крыму и Брянской области. Так, в Крыму только 12,3% домохозяйств использовали йодированную соль, средняя частота распространенности зоба у детей по данным УЗИ щитовидной железы составляла 9,5%, а медианная КЙМ по районам полуострова варьировала от 78 до 98 мкг/л [10]. В Брянской области йодированную соль потребляли 17,8% домохозяйств, у 17% обследованных детей по данным УЗИ был выявлен диффузный зоб, частота которого по райо-

нам варьировала от 9,4 до 29%, а медианная КЙМ составляла 98,3 мкг/л⁴ [11].

Хотя йодный статус населения Брянской области не является адекватным, в 2020 г. у детей в возрасте 0–14 лет заболеваемость эндемическим зобом, связанным с йодной недостаточностью (E01), была в почти в 20 раз ниже, чем «другими формами нетоксического зоба» (E04): 1,0 и 19,1 случая на 1000 детей соответственно. У взрослых заболеваемость эндемическим зобом была ниже, чем «спорадическим» зобом, примерно в 6 раз [11]. Это нелогично: с учетом сохранения йодного дефицита все случаи зоба в этой области полагалось бы отнести к категории E01.

Исходя из изложенных выше соображений, в раздел 1.4 *Рекомендаций* целесообразно внести требования по кодировке диагнозов (E01 или E04) в отдельных субъектах Российской Федерации в зависимости от статуса йодной обеспеченности целевых групп населения. К сожалению, данные о йодном статусе населения в большинстве регионов России либо отсутствуют, либо безнадежно устарели (ВОЗ рекомендует проводить такие оценки один раз в 3–5 лет). Вместе с тем внесение в *Рекомендации* требования по кодировке новых случаев болезней щитовидной железы в зависимости от йодного статуса населения могло бы подстегнуть интерес регионов России к такого рода исследованиям и проведению региональных профилактических программ с целью выхода из категории «эндемичных по зобу».

Помимо полевых исследований, йодный статус населения также может быть оценен по частоте увеличения концентрации ТТГ у новорожденных свыше 5 мЕд/л: при оптимальном йодном статусе этот показатель не должен превышать 3%. Учитывая высокий (более 90%) охват новорожденных неонатальным скринингом, который проводится во всех регионах России [10], статистический анализ баз данных с расчетом частоты увеличения концентрации неонатального ТТГ свыше 5 мЕд/л не должен быть затруднительной, а тем более — затратной процедурой.

В уточнениях также нуждается второй раздел *Рекомендаций* «Диагностика заболеваний или состояний, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики».

Так, в подразделе 2.2.1 проведение ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы рекомендовано для верификации ее *пальпаторного* диффузного увеличения. В тексте *Рекомендаций* встречается многократное предупреждение, что «УЗИ щитовидной железы **не рекомендуется** как скрининговый тест»⁵. Но именно таковым это исследование и становится,

³ Строго говоря, даже в странах, где в целом у жителей нет дефицита йода, у отдельных групп населения, придерживающихся определенных диетических ограничений, например, веганов, имеется риск развития йодной недостаточности и йододефицитного зоба [8].

⁴ Скорее всего, медианная КЙМ у школьников в описанных выше исследованиях может быть завышена и неточно отражать йодного статус всего населения из-за того, что с начала 2020 г. вступил в силу СанПиН 2.4.5.2409-08, требующий обязательного использования йодированной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей стране. Таким образом, для последующих исследований йодного статуса населения целесообразно выбирать другие целевые группы, например, женщин репродуктивного возраста или беременных.

⁵ Под «скрининговым тестом», видимо, понимаются массовые обследования здорового населения с использованием УЗИ, а также ситуации, когда УЗИ щитовидной железы проводится без всяких на то показаний в «нагрузку» к исследованиям других органов.

если УЗИ будут назначать сотням тысяч ни в чем не повинных детей и взрослых, не говоря уже о возрастании бессмысленной нагрузки на диагностические службы. На мой взгляд, «верификация» диффузного нетоксического зоба в клинической практике с расчетом объема щитовидной железы по данным УЗИ и сопоставлением его с пороговыми нормативами является нецелесообразной. Как отмечают сами составители *Рекомендаций*, нормативы объема щитовидной железы (особенно у детей) созданы для эпидемиологических исследований, где превышение объема на десятую долю миллилитра превращает железу из условно нормальной в условно увеличенную. Но имеет ли это условное «увеличение» клиническое значение? Сомневаюсь. А вот при пальпаторном подозрении на наличие образования (узла) в железе УЗИ имеет важное значение, определяющее не только диагноз, но и тактику дальнейших действий [5].

В равной степени весьма сомнительна рекомендация (подраздел 2.3.1) исследовать уровень ТТГ в крови у пациентов с диффузным зобом для оценки функционального состояния щитовидной железы даже без наличия сколь либо значимых симптомов ее дисфункции. Авторы признают это сами, присваивая этой рекомендации УУР «С» и УДД 5 (самый низкий уровень убедительности и достоверности), а в комментарии признают, что «в районах с легким и умеренным йодным дефицитом гипотиреоз по причине йодного дефицита не встречается». Тогда зачем рекомендовать такое исследование?

Памятуя известное изречение М.Е. Салтыкова-Щедрина о том, что «строгость российских законов смягчается необязательностью их исполнения», я могу предположить, что в большинстве случаев практические врачи не будут в массовом порядке направлять пациентов с диффузным увеличением щитовидной железы на УЗИ и гормональный анализ. В романе Ф.М. Достоевского «Братья Карамазовы» один из героев в своем монологе произносит: «Широк, слишком широк человек. Я бы сузил». Вот и я тоже порекомендовал бы авторам при будущем пересмотре *Рекомендаций* сузить до разумных пределов показания к назначению УЗИ щитовидной железы и лабораторных диагностических исследований при диффузном нетоксическом зобе, особенно у детей и подростков.

Сложно согласиться и с рекомендацией по «консервативному лечению» диффузного зоба (подраздел 3.1.1), которая гласит: «На первом этапе лечения **подавляющему** (выделено мной) большинству детей, подростков и взрослых людей (моложе 40 лет) рекомендуется назначение калия йодида в дозе 100–200 мкг в день». В комментарии дается разъяснение, что «целью лечения ДНЗ является нормализация или уменьшение объема щитовидной железы». Впрочем, УУР (С) и УДД (5) этой рекомендации справедливо находятся на самом низком уровне.

Тут надо отметить, что процесс пополнения недостатка йода и других микронутриентов в питании в англоязычной научной литературе не удостоивается наименования «лечения», а описывается термином “supplementation”, что означает «добавление», «восполнение». И в этом есть определенный смысл. Ведь лечение обычно назначается врачом, тогда как добавки, содержащие йод, относятся

к разновидности пищевых продуктов, именуемых БАД (биологически активные добавки)⁶. Восполнить недостаток йода можно и обогащенными пищевыми продуктами, главным из которых является йодированная соль.

Среднее ежедневное потребление соли на душу населения в России по крайней мере вдвое выше норматива в 5 г, рекомендованного ВОЗ, а большая часть соли поступает с промышленно обработанными пищевыми продуктами, в первую очередь хлебобулочными изделиями [12]. Вместе с тем, по данным недавней оценки, потребление соли непосредственно в домохозяйствах составляет примерно 3,5–4 г на человека в день [13]. В том случае, если соль йодирована согласно принятому в России нормативу (40 мг/кг) и с учетом потери 30% йода при кулинарной обработке, йодированная соль может реально обеспечить поступление около 100 мкг йода в день.

На мой взгляд, «подавляющему большинству» детей, подростков и взрослых людей любого возраста, особенно тем, у кого было выявлено диффузное увеличение щитовидной железы, вместо назначения таблеток йодида калия следует рекомендовать использовать дома только йодированную соль как для приготовления горячих блюд, так и присаливания холодных. Собственно говоря, именно это и советуют делать авторы *Рекомендаций*, правда, только после 6–12 мес приема йодных добавок. К сожалению, я не смог найти публикаций о степени приверженности пациентов приему таблеток йода в течение столь длительного срока. Однако, учитывая почти десятикратную разницу в цене, преимущество в комплаентности, скорее всего, будет на стороне йодированной соли⁷. Тем более что присутствие йодированной соли на кухне и в солонке на обеденном столе должно стать нормой в семье, а назначение йодных добавок может быть показано только тогда, когда эта «диетотерапия» не достигнет результата.

В завершение мне хотелось бы также прокомментировать раздел 7 *Рекомендаций*, посвященный эпидемиологической оценке распространенности йододефицитных заболеваний.

Во-первых, недавние рекомендации ЮНИСЕФ и Глобальной сети по йоду (ГСЙ) «Мониторинг программ йодирования соли и оценка статуса йодной обеспеченности населения» [14] изменили критерии оценки потребления йода населением, основанные на медианной КЙМ. В частности, адекватной теперь считается медианная КЙМ от 100 до 299 мкг/л (не мкг/сут, как ошибочно указано в тексте *Рекомендаций*). При этом осталась неизменной интерпретация медианной КЙМ более 300 мкг/л как избыточное потребление йода у детей школьного возраста. Эти изменения следует отразить в таблице 5 *Рекомендаций*.

Во-вторых, ЮНИСЕФ и ГСЙ указали [14], что исследования на базе школ не могут точно отражать йодный статус всего населения в странах, где развернуты

⁶ В России некоторые добавки, содержащие физиологическую норму йода в форме йодида калия, могут быть зарегистрированы не как БАД, а как лекарственные средства, что не изменяет смысл их использования.

⁷ Быстрый поиск в интернете (сентябрь 2021 г.) показал, что цена 100 таблеток йодомарина-100 в Москве начинается от 150 руб., а цена 1 кг упаковки йодированной соли «Полесье» — от 16 рублей; этого количества соли будет достаточно для семьи из 3 человек примерно на 3 месяца.

широкомасштабные программы школьного питания с использованием йодированной соли. В Российской Федерации с начала 2020 г. действует СанПиН 2.4.5.2409-08 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования», требующий обязательного использования йодированной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей стране. Таким образом, со школьными завтраками и обедами, приготовленными с йодированной солью, обследованные дети будут получать дополнительное количество йода и перестанут отражать йодный статус всего населения. Возможно, именно поэтому медианная КИМ у школьников в Крыму и Брянской области была близка к нижней границе оптимального диапазона (от 100 до 300 мкг/л) в то время как только 12–17% домохозяйств использовали йодированную соль [10, 11].

В такой ситуации ЮНИСЕФ и ГСЙ рекомендуют [14] проводить исследования йодного статуса на базе домашних хозяйств для устранения объективных ограничений исследований на базе школ. Такая модель исследования также может улучшить качество данных по охвату домохозяйств йодированной солью и йодному статусу таких групп населения, как беременные или женщины репродуктивного возраста. Вместе с тем эпидемиологические обследования домохозяйств требуют существенно боль-

ших затрат времени и средств по сравнению с исследованиями на базе школ. Вероятно, вопросам мониторинга программ йодирования соли в России следует посвящать отдельные методические указания, а в обсуждаемых здесь клинических *Рекомендациях* представить только общие принципы оценки йодного статуса населения.

В заключение хотел бы еще раз подчеркнуть важность и необходимость новых *Рекомендаций*, подготовленных на столь актуальную в России тему. Высказанные в этом письме замечания и пожелания относятся только к части обсуждаемых в них нозологий, в основном диффузному нетоксическому зобу (эндемическому или спорадическому), и могут быть учтены при их дальнейшем пересмотре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 10-25. [Abdulkhabirova FM, Bezlepkina OB, Brovin DN, et al. Clinical practice guidelines «Management of iodine deficiency disorders». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):10-25 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>
2. Приложение № 2. Требования к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. №103н (с изменениями от 23 июня 2020 г.) [Appl. No. 2. Requirements for the structure of clinical guidelines, the composition and scientific substantiation of information included in clinical guidelines, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 103n dated February 28, 2019 (as amended on June 23, 2020) (In Russ.)].
3. МКБ-10. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью. Доступно по ссылке: <https://mkb-10.com/index.php?pid=3008> [ICD-10. Diseases of the thyroid gland associated with iodine deficiency. Available from: <https://mkb-10.com/index.php?pid=3008> (In Russ.)].
4. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор по результатам мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 21–37. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):21-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9308>
5. Герасимов Г.А. Не самый простой зоб // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 4-11. [Gerasimov GA. Not that simple goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12696>
6. König F, Andersson M, Hotz K, et al. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-h samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *Journal of Nutrition*. 2011;141:2049-2054. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.144071>
7. Trace elements: Iodine. Доступно по ссылке: https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr_ch4a.pdf
8. Vegan diets raise concerns for iodine deficiency. Medical News Today. 2020. Доступно по ссылке: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/vegan-diets-raise-concerns-for-iodine-deficiency>
9. 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>
10. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Маколина Н.П., и др. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 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. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):19-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>
11. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сеньюшкина Е.С., и др. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84-93. [Troshina EA, Makolina NP, Senyushkina ES, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Bryansk Region. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):84-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>
12. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Толстов П.В. Избыточное потребление поваренной соли: эпидемиологическое значение и стратегии управления. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение // Вестник ВШОУЗ. — 2019. — №1. Доступно по: <https://www.vshouz.ru/journal/2019-god/izbytochnoe-potreblenie-povarennoy-soli-epidemiologicheskoe-znachenie-i-strategii-upravleniya> [Maksimova TM, Kalyagin AN, Tolstov PV. Excessive consumption of table salt: epidemiological implications and management strategies. ORGZDRAV: news, opinions, training. VSHOUZ Bulletin. 2019;1].

13. Герасимов Г.А., Цуркан Л., Асланян Г., и др. Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью, у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове // *Вопросы питания*. — 2021. — Т. 90. — №1. — С. 49-56. [Gerasimov GA, Turcan L, Aslanian H, et al. Modeling of iodine consumption with industrial processed foods made with iodized salt in the adults and pregnant in Armenia and Moldova. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021;90(1):49-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56>
14. ЮНИСЕФ; Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100-112. [UNICEF; IGN. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100-112 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9734>

Рукопись получена: 24.09.2021. Одобрена к публикации: 26.09.2021. Опубликовано online: 30.10.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

Герасимов Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, региональный координатор Глобальной сети по йоду по странам Восточной Европы и Центральной Азии [**Gregory A. Gerasimov**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-7219>; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Герасимов Г.А. Комментарии к клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 104-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12823>

TO CITE THIS ARTICLE

Gerasimov G.A. Comments to clinical guidelines "Iodine deficiency disorders and diseases". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):104-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12823>

ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ВАСИЛЬЕВИЧА ПОТЕМКИНА

Владимир Васильевич Потемкин — один из ведущих специалистов-эндокринологов в нашей стране, основатель и руководитель первого в СССР курса эндокринологии (1973–2017), а затем и профильной кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, почетный профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Владимир Потемкин; эндокринолог; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

IN MEMORY OF VLADIMIR V. POTEKIN

Vladimir Vasilievich Potemkin is one of the leading endocrinologists in our country, the founder and leader of the first course of endocrinology in the USSR (1973–2017), and then the specialized department of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Honorary Professor of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Professor of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation.

KEYWORDS: Vladimir Potemkin; endocrinologist; Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov.



31 июля 2021 г. ушел из жизни Владимир Васильевич Потемкин — один из ведущих специалистов-эндокринологов в нашей стране, основатель и руководитель первого в СССР курса эндокринологии (1973–2017), а затем и профильной кафедры Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, почетный профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры эндокринологии лечебного факультета, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ.

Под его непосредственным руководством на кафедре прошли обучение свыше 40 тысяч студентов Университета, а также сотни врачей начали освоение

своей специальности с клинической ординатуры кафедры.

После окончания с золотой медалью средней школы в 1951 г. В.В. Потемкин поступил в Ленинградскую военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, по окончании которой работал войсковым врачом. В 1960 г. В.В. Потемкин поступил в клиническую ординатуру на кафедру эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время РМАПО), по окончании которой был зачислен в аспирантуру той же кафедры. В этот период им успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Взаимоотношения показателей углеводного и липидного обмена при сахарном диабете и их клиническое значение».

С 1965 г. педагогическая, научная и врачебная деятельность В.В. Потемкина была полностью связана с РНИМУ им. Н.И. Пирогова (ранее 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова). Впервые в нашей стране В.В. Потемкин стал преподавать эндокринологию на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета, которую в те годы возглавлял академик АМН СССР П.Н. Юренев. В 1973 г., после перехода на лечебный факультет, В.В. Потемкин организовал курс эндокринологии при кафедре факультетской терапии, которой в тот период заведовал академик АМН СССР, профессор А.И. Нестеров. Вскоре курс эндокринологии обрел самостоятельность, а затем был преобразован в кафедру.

Будучи прекрасным методистом, В.В. Потемкин организовал на первых этапах становления вузовской эндокринологии центр по методике преподавания эндокринологии для профессорско-преподавательского состава нашей страны. Лекции и семинары по методике преподавания эндокринологии отличались большой содержательностью, высоким методическим уровнем и получали высокую оценку со стороны профессорско-преподавательского состава.

В.В. Потемкин — автор первого в нашей стране учебника «Эндокринология», в котором он обобщил многолетний опыт преподавания эндокринологии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В.В. Потемкиным были написаны 7 учебников по эндокринологии, в том числе изданных на французском, испанском и дважды на английском языках. Вот уже 40 лет они являются настольными книгами не только для студентов медицинских вузов, курсантов институтов усовершенствования врачей и факультетов повышения квалификации, но и для врачей других специальностей. За 53 года работы в РНИМУ им. Н.И. Пирогова под руководством и при непосредственном участии профессора В.В. Потемкина прошли обучение свыше 37 тысяч студентов дневного и вечернего отделения лечебного факультета, педиатрического и медико-биологического факультетов.

Основная направленность научной деятельности профессора В.В. Потемкина была сосредоточена на проблемах патогенеза, клиники и лечения сахарного диабета и ожирения. Изучение В.В. Потемкиным развития окислительного стресса и нарушения инсулинсвяза-

ывающей активности крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела и ожирением позволили установить у них разные патогенетические механизмы развития гипергликемии, что, естественно, диктует необходимость использовать у таких больных разную тактику лечения. Изучение В.В. Потемкиным роли цитокинов в развитии синдрома диабетической стопы позволило ему сделать вывод о том, что критериями эффективности лечения больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным синдромом диабетической стопы, наряду с нормогликемией являются также снижение активности процессов перекисного окисления липидов, стабилизация состояния антиоксидантной защиты, нормализация уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Этот вывод В.В. Потемкина имел практическое значение, так как дал возможность врачу более взвешенно подходить к оценке тяжести состояния заболевания и лечения пациентов с сахарным диабетом.

В.В. Потемкиным опубликовано более 200 научных работ, в том числе 7 учебников «Эндокринология», руководство для врачей «Неотложная эндокринология», фундаментальное руководство для врачей «Эндокринология», большие главы по эндокринологии в многотомном руководстве для врачей по геронтологии и гериатрии, а также в руководстве для врачей по интенсивной терапии. Он являлся соавтором «Пособия по курсу внутренних болезней для студентов медицинских вузов».

Большое внимание В.В. Потемкин уделял подготовке врачебных и научных кадров. Под его руководством успешно защищен целый ряд кандидатских диссертаций, подготовлено свыше 210 высококвалифицированных специалистов-эндокринологов, многие из которых теперь работают не только врачами-эндокринологами, но и преподавателями вузов и научными сотрудниками.

За большие достижения в области здравоохранения и высшей школы В.В. Потемкину присвоено высокое звание заслуженного врача РФ и заслуженного работника высшей школы РФ, он награжден значком «Отличнику здравоохранения». В течение многих лет В.В. Потемкин был консультантом 4-го Главного управления МЗ СССР и Главного управления по обслуживанию дипломатического корпуса МИД России (МЕДИНЦЕНТР).

**Его ученики и коллеги глубоко скорбят
и выражают искренние соболезнования родным и близким.**

**Редакция и читатели журнала «Проблемы эндокринологии» искренне приносят
соболезнования родным, близким, коллегам и ученикам Потемкина В.В.**

