

TOM 68 N°2 2022
2022 VOL. 68 ISS. 2

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ
(Российский индекс научного цитирования),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 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 Гриворонский 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 18.03.2022 г.
Подписано в печать 25.04.2022 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 68, №2

Март-Апрель

2022

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. 68 Issue 2 March-April 2022

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	
Р.К. Михеев, Т.И. Романцова, Е.А. Трошина, О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, Н.Г. Мокрышева КОКАИН-АМФЕТАМИН-РЕГУЛИРУЕМЫЙ ТРАНСКРИПТ — МНОГООБЕЩАЮЩИЙ ОМИКСНЫЙ ПРОРЫВ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ	4	Mikheev R.K., Romantsova T.I., Troshina E.A., Grigoryan O.R., Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Mokrysheva N.G. COCAINE-AMPHETAMINE REGULATED TRANSCRIPT (CART) — PROMISING OMICS BREAKTHROUGH IN THE ENDOCRINOLOGY	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
С.Х. Эристави, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина ИММУНОГЕНЕТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ	9	Eristavi S.K., Platonova N.M., Troshina E.A. IMMUNOGENETICS OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISM: FUNDAMENTAL STUDIES AND THEIR CLINICAL PROSPECTS	
А.В. Воронцов, Д.М. Бабаева, В.П. Владимиров, Т.А. Дубовицкая, А.О. Гаврилова, Ж.Е. Белая, Н.Г. Мокрышева КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОФИЗИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ	16	Vorontsov A.V., Babaeva D.M., Vladimirova V.P., Dubovitskaya T.A., Gavrilova A.O., Belaya Z.E., Mokrysheva N.G. CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF HYPOPHYSITIS: A REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA	
Л.Ю. Сергеева, А.Ю. Бабенко ЗАВИСИМОСТЬ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ТРАНСГЕНДЕРНЫХ ПАЦИЕНТОВ FTM	34	Sergeeva L.Y., Babenko A.Y. THE DAILY DOSE OF TESTOSTERONE-REPLACEMENT THERAPY DEPENDENCE FROM THE BODY MASS INDEX IN FTM TRANSGENDER PATIENTS	
Е.В. Макарова, Н.В. Соловьева, С.А. Креницкая ПРОБЛЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА КОРРЕКЦИЮ ПОЛА, ТРАНСГЕНДЕРНЫМИ ЛИЦАМИ ПО СОБСТВЕННОЙ ИНИЦИАТИВЕ	40	Makarova E.V., Solovieva N.V., Kremenitskaya S.A. THE PROBLEM OF THE USE OF HORMONAL THERAPY AIMED FOR SEX CORRECTION BY TRANSGENDER PERSONS ON THEIR OWN INITIATIVE	
С.В. Старостина, Я.А. Стаценко, В.М. Свистушкин ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ГОЛОСА ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)	48	Starostina S.V., Statsenko Y.A., Svistushkin V.M. OPTIMIZATION OF AN INTEGRATED APPROACH TO VOICE CORRECTION FOR ENDOCRINOPATHIES (ANALYTICAL REVIEW)	
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHYDRATES METABOLISM DISTURBANCES	
Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова, Д.В. Беликина, К.Г. Корнева, А.В. Петров ДИСГЛИКЕМИЯ ПРИ COVID-19 И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ОСОБЕННОСТИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И РОЛЬ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ	56	Strongin L.G., Nekrasova T.A., Belikina D.V., Korneva K.G., Petrov A.V. YSGLYCEMIA IN COVID-19 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PECULIARITIES OF THE GLYCEMIC PROFILE IN HOSPITALIZED PATIENTS AND THE ROLE OF STEROID-INDUCED DISORDERS	
У.В. Буйваленко, Е.В. Покровская ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА И ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	66	Buyvalenko U.V., Pokrovskaya E.V. INTERACTION BETWEEN THE GUT MICROBIOTA AND ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
Я.В. Гирш, М.А. Карева, Н.В. Маказан, Е.Н. Давыгора РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА МАККЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА У ДЕВОЧКИ 9 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	72	Girsh Y.V., Kareva M.A., Makazan N.V., Davygora E.N. EARLY MANIFESTATION AND PROGRESSIVE MULTICOMPONENT CURRENT OF MCCUNE-ALBRIGHT-BRAITSEV SYNDROME IN A GIRL 9 YEARS OLD: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW	
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, Т.Ю. Ширяева, Т.А. Вадина, Е.В. Нагаева, О.А. Чиклаева, Е.В. Шредер, М.Б. Конюхова, Н.А. Макрецкая, Е.А. Шестопалова, В.Б. Митькина КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ»	90	Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Shiryayeva T.U., Vadina T.A., Nagaeva E.V., Chikulaeva O.A., Shreder E.V., Konuhova M.B., Makretskaya N.A., Shestopalova E.A., Mitkina V.B. CLINICAL GUIDELINE OF «CONGENITAL HYPOTHYROIDISM»	
Т.Е. Иванникова, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева, М.С. Шеремета, Д.Н. Бровин, О.Б. Безлепкина РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ	104	Ivannikova T.E., Shiryayeva T.Y., Nagaeva E.V., Sheremeta M.S., Brovin D.N., Bezlepkin O.B. DEFINITIVE TREATMENT OF GRAVES' DISEASE IN CHILDREN	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова, О.Р. Григорян, И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Л.В. Сутурина, О.С. Филиппов, Е.В. Шереметьева, Г.Е. Чернуха, М.И. Ярмолинская КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ»	112	Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Y.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A., Suturina L.V., Filippov O.S., Sheremetyeva E.V., Chernukha G.E., Yarmolinskaya M.I. CLINICAL GUIDELINES «POLYCYSTIC OVARY SYNDROME»	
Р.К. Михеев, О.Р. Григорян, М.С. Панкратова, Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, Н.Г. Мокрышева ПАТОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР В ОНТОГЕНЕЗЕ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА	128	Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Pankratova M.S., Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Mokrysheva N.G. TELOMERE PATHOLOGY IN ONTOGENESIS IN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME	
НЕКРОЛОГ		OBITUARY	
ПАМЯТИ ЭЛЬВИРЫ ПЕТРОВНЫ КАСАТКИНОЙ	133	IN MEMORY OF ELVIRA PETROVNA KASATKINA	

КОКАИН-АМФЕТАМИН-РЕГУЛИРУЕМЫЙ ТРАНСКРИПТ — МНОГООБЕЩАЮЩИЙ ОМИКСНЫЙ ПРОРЫВ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ



© Р.К. Михеев¹, Т.И. Романцова², Е.А. Трошина¹, О.Р. Григорян¹, Е.Н. Андреева¹, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсатарова^{1*}, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

ОБОСНОВАНИЕ. Со дня открытия кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта (КАРТ) прошло более четверти века. При этом данный транскрипт незаслуженно остается «в тени», несмотря на проявляемый в последние годы неподдельный интерес со стороны ученого сообщества.

ЦЕЛЬ. Оценить «исторические вехи» и перспективы изучения КАРТ в медицине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2019 по 2021 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1989 г. Работа выполнена в рамках Государственного задания «Центральные и периферические патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик», 2020–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ. Для того чтобы здравоохранение научилось более эффективно «держаться удар» перед неуклонно растущей распространенностью метаболических заболеваний (ожирение, сахарный диабет и т.п.) в мире, жизненно важно открывать и изучать новые геномные, протеомные и метаболомные паттерны. В частности, одним из таких паттернов могут стать исследования, посвященные эффективности изучения возможности применения КАРТ для лечения метаболических заболеваний с позиций доказательной медицины. Чем раньше произойдет консолидация усилий клинических врачей, экспертов в области фундаментальной науки, в том числе для изучения молекулярных механизмов функционирования гипоталамо-гипофизарной системы, тем быстрее приблизится долгожданная смена парадигмы клинко-синдромальной медицины на парадигму трансляционно-персонализированной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт; гипоталамус; секвенирование; иммуноферментный анализ; ожирение; метаболизм.

COCAINE-AMPHETAMINE REGULATED TRANSCRIPT (CART) — PROMISING OMICS BREAKTHROUGH IN THE ENDOCRINOLOGY

© Robert K. Mikheev¹, Tatiana I. Romantsova², Ekaterina A. Troshina¹, Olga R. Grigoryan¹, Elena N. Andreeva¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova^{1*}, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

BACKGROUND: The cocaine-amphetamine regulated transcript has been discovered long time ago (circa over 25 years ago) but still stays not enough investigated. Just during last five years scientist's society started providing interest to the genomic, proteomic and metabolic essence of the cocaine-amphetamine regulated transcript.

AIM: The evaluation of historical pathway and perspectives of the cocaine-amphetamine regulated transcript medical investigations.

MATERIALS AND METHODS: The literature search has been provided via Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases and among articles on Russian and English languages. The main criteria for article selection was free access and 2019–2021 years of publishing. Although the introduction is based on the articles published in 1989. The present article was created according to the federal project «Central and peripheral pathophysiological mechanisms of adipose tissue diseases and their clinical and hormonal manifestations патофизиологические механизмы развития болезней жировой ткани с учетом клинических и гормональных характеристик» (2020–2022)

RESULTS AND CONCLUSION: It is necessary to keep on investigating genomic, proteomic and metabolomic markers because they contain important clues for successful resistance against human diseases. The 21st century is the era of transformation from simple clinical medicine to personalized science. For example, researches in the area of cocaine-amphetamine regulated transcript may result in invention of genetic medicine against dangerous metabolic diseases.

KEYWORDS: cocaine-amphetamine regulated transcript, hypothalamus, sequencing, enzyme immunoassay, obesity, metabolism.

75-летию академика РАН**Галины Афанасьевны Мельниченко посвящается.**

Исторически мировая медицина в рамках различных специальностей продолжает удивительно тернистый и одновременно благодатный путь, невзирая на смену эпох, общественно-экономических формаций, философских течений. Эндокринология, известная под определением «наука о железах внутренней секреции», прошла 4 этапа развития: 1) описательный (XVI–XVIII вв.); 2) экспериментальный (начат А.А. Бертольдом в 1849 г.); 3) выделения гормонов (1919 г. — выделение тироксина E.C. Kendall; 1921 г. — выделение инсулина F. Bunting и C. Best); 4) этап синтеза гормонов с последующим получением дериватов [1]. Открытия в области эндокринологии, спасшие и продлившие жизнь миллионам людей, были и по сей день продолжают по достоинству отмечаться Нобелевскими премиями в области физиологии и медицины [2].

Нельзя считать, что шансы новых открытий исчерпаны; напротив, внедрение большого спектра молекулярно-генетических исследований, технологий секвенирования предоставляет современным учениям огромное поле для новых научных изысканий.

Ежегодно в международных информационно-аналитических изданиях в «многотиражном режиме» публикуются тысячи гайдлайнов и протоколов исследований в рамках доказательной медицины по вопросам диабетологии, нейроэндокринологии, тиреоидологии, репродуктивной эндокринологии, что свидетельствует о заметно возрастающей роли данной специальности в повестке дня национальных (Российское общество эндокринологов (РАЭ), American Diabetes Association (ADA) и т.д.) и международных (Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)) медицинских организаций. Несмотря на экспансивный характер современной биохимии и эндокринологии, задача освоить и применить на благо человечества весь спектр гормонов остается во многом невыполненной. Авторы данной статьи представляют читателю краткие сведения об историческом пути и перспективах исследований одного из наименее изученных и наиболее загадочных нейротрансмиттеров центральной и периферической нервной системы — кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта (КАРТ).

Неуклонно набирающая силу пандемия метаболических заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии, ожирения алиментарного генеза, сахарного диабета 2 типа, — беспрецедентно дерзкий вызов общественному здравоохранению, требующий слаженного ответа специалистов клинических и фундаментальных научных специальностей. Человечество стремглав овладевает «продуктами» научно-технического прогресса в области биоинформатики: иммуногистохимическим анализом, секвенированием генома, протеомикой и метаболомикой, геной инженерией. Новейшие технологии, несомненно, способствуют скорейшей разработке прорывных технологий в сфере лечения указанных заболеваний.

В начале 1980-х гг. американскими учеными в ходе расшифровки структуры соматостатин-подобного пептида, выделенного из гипоталамуса домашних овец, было зафиксировано появление посторонней, ранее неизвестной, аминокислотной последовательности [3]. Попытки поиска альтернативных способов лабораторного

выделения данного пептида продолжались в течение следующих 14 лет. Наконец в 1995 г. в ходе эксперимента с моделированием наркотической зависимости у лабораторных мышей удалось выделить специфичный ген *CARTPT* (Cocaine and amphetamine-regulated transcript prepropeptide gene), что было зафиксировано в мартовском номере журнала *Journal of Neuroscience* (США) [4]. Авторский коллектив вышеуказанной статьи состоял из представителей американского и австралийского научного сообщества: Oregon Health & Science University (США), Chicago Medical School (США), The University of Sydney (Австралия) Portland [3]. Таким образом, первый день весны 1995 г. ознаменовал начало новой эры в изучении гипоталамо-гипофизарного звена эндокринной системы. Описанный в статье эксперимент заключался в анализе экспрессии мРНК в ответ на введение различных психостимуляторов (кокаин, амфетамин) в организм лабораторных мышей, что привело к повышению уровня экспрессии КАРТ совместно с другим нейромедиатором — проопиомеланокортином (ПОМК) [4]. Экспрессия КАРТ была экспериментально отмечена в различных образованиях ЦНС: гипоталамусе, гиппокампе, полосатом теле. Данный феномен наблюдается не только у млекопитающих (в частности, *homo sapiens*), но также у рыб и птиц (в частности, у *Emberiza bruniceps*, известных в России как «желчные овсянки») [5–7].

Как показали более поздние исследования, проведенные индийскими учеными в 2020 г., особенностью выработки КАРТ как у рыб, так и у млекопитающих животных является циркадный сезонный ритм со склонностью к повышению в период миграции и снижению в период оседлости [7].

Период с 1995 по 2000 г. ознаменовался очередной технической революцией — открытием технологий иммуноферментного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay), которые навсегда вошли в повседневную медицинскую практику. Помимо решения лабораторно-диагностических задач, иммуноферментные технологии были успешно взяты на вооружение энтузиастами-патофизиологами, что позволило после серии экспериментов безошибочно найти важнейшие точки приложения эффектов КАРТ — гипоталамические ядра (дугообразное ядро, паравентрикулярное ядро, супраоптическое ядро), ядра ствола мозга (ядро одиночного тракта, латеральное парабрахияльное ядро, нижнее ядро оливы, ядро шва) и мезолимбический дофаминергический путь вентральной тегментальной области среднего мозга. По результатам ПЦР-анализа экспрессии КАРТ у лабораторных мышей была показана его лептин-зависимая посредническая роль в работе функциональной системы энергетического гомеостаза [8]; кроме того, особого внимания заслуживает глобальная роль КАРТ в формировании чувства удовольствия и положительных эмоций за успешно выполненное действие/решение в рамках системы вознаграждения мозга [9].

Вышеуказанный спектр физиологического действия КАРТ был доказан экспериментально: так, в одном из исследований сравнивались уровень выработки КАРТ и экспрессии мРНК КАРТ между стадными (контрольная группа) и изолированными (опытная группа) особями лабораторных мышей; по результатам эксперимента уровень КАРТ у социально активных мышей однозначно был

выше, чем у одиночек и «аутсайдеров» в борьбе за жизненные «блага» [10]. Такое открытие может послужить многообещающим стимулом к разработке и внедрению новых групп и новых поколений уже существующих психофармакологических средств для лиц с расстройствами аутистического и дистимического спектра.

К огромному сожалению, в российском медицинском сообществе, даже на фоне эпидемиологических вызовов и активной разработки федеральных программ по борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями, значимость изучения KAPT до сих пор недооценивается. В российской научной литературе имеются единичные работы, в которых упоминаются биологические эффекты KAPT [11, 12]. Определить причину низкого уровня заинтересованности российского научного сообщества данной проблемой непросто. Можно лишь предположить, что определенную роль могут играть стереотипы, основанные на сложившейся стигматизации названия. Исторический период интереса в западных странах, известных либеральным отношением к так называемым «легким» наркотическим веществам (марихуана, гашиш), неудачно совпал с переходным периодом России в период 1990-х гг., который ознаменовался высоким уровнем активности наркотрафика из Афганистана, популярностью рэв-культуры, злоупотреблением «клубными наркотиками», «экстази». Последствия такой стигматизации до сих пор остаются актуальными в России, несмотря на провозглашаемый открытый контур взаимодействия наших ученых с западными коллегами.

Период конца 2010-х — начала 2020-х гг. навсегда вошел в историю медицины под знаком доказательной медицины, являющейся детищем «победителя цинги» Дж. Линда (1716–1794) и А. Кохрейна (1909–1988), и успел стать наиболее продуктивным по количеству международных научных публикаций по KAPT. Новые сведения о биологических эффектах данного нейротрансмиттера появились во многом благодаря внедрению технологий NGS-секвенирования и геной инженерии. В частности, революционные исследования по секвенированию генома наглядно продемонстрировали роль KAPT как ключевого нейромедиатора, реализующего взаимодействие между кишечной микробиотой и структурами ЦНС посредством нейронов блуждающего нерва — активного участника регуляции пищевого поведения [13].

В феврале 2020 г. в журнале *Cell Report* была опубликована статья, которая позволила более пристально оценить физиологические аспекты KAPT как важнейшего нейротрансмиттера в регуляции чувства насыщения у млекопитающих, в частности у лабораторных мышей. Экспериментальным путем было показано, что степень экспрессии KAPT прямо пропорциональна объему потребляемой организмом пищи у живых организмов. Было выявлено, что у группы лабораторных мышей, которым KAPT инъекционно вводили извне в проекцию ядра одиночного пути (*nucleus tractus solitarius*, важного центра блуждающего нерва), значительно снижался объем потребляемой пищи. Обратный, орексигенный эффект наблюдался при деструкции нейронов вышеназванного нерва или при выключении гена *CARTPT*. Результаты этих исследований являются надежной научной базой для разработки генно-инженерных препаратов лечения пациентов с ожирением в недалеком будущем [14].

Как известно, важнейшим гормоном в регуляции углеводного обмена является инсулин, препараты которого вводятся в организм периферическим путем при терапии сахарного диабета. Введение инсулина на периферии сопровождается не только гипогликемическим, но и анаболическим эффектом, — т.е. набором массы тела. В 1981 г. ученым удалось экспериментальным путем опробовать иной путь введения инсулина — центральный (внутричерепной). В данном случае инсулин, вводимый интравентрикулярно в желудочки головного мозга обезьянам-бабуинам, снижал объем потребляемой животными пищи. В 2021 г. данный эксперимент был выполнен с задействованием других мозговых структур лабораторных мышей (дугобразное ядро гипоталамуса), что сопровождалось подавлением выработки агутти-подобного белка и нейропептида Y, ответственных за увеличение объема жировой ткани. Одномоментно с этим инсулин повышал экспрессию KAPT и ПОМК, что приводило к снижению количества потребляемой пищи и массы тела [15, 16].

Наряду с анорексигенным эффектом введение KAPT лабораторным мышам *in vivo* продемонстрировало еще и нейропротективное действие данного нейромедиатора, что было подтверждено результатами электронной микроскопии биоптатов головного мозга. У особой экспериментальной группы, подвергшихся гипоксически-гипогликемическому нейрональному повреждению, после введения KAPT было выявлено статистически значимое увеличение количества пресинаптических везикул, утолщение постсинаптического уплотнения, повышение уровня экспрессии цАМФ-зависимого транскрипционного фактора (CREB) и даже снижение экспрессии факторов образования β -амилоида. Внешне подобные артефакты проявлялись более быстрым периодом восстановления двигательной активности у мышей, которым после повреждения нервных структур вводился KAPT. В настоящее время изучается возможность использования KAPT с лечебно-реабилитационной целью (восстановление и реабилитация после острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм и др.) [17–19]. Учитывая современные тенденции к распространению неинфекционных (в частности, сердечно-сосудистых) заболеваний, необходимо рассмотреть вопрос эффективности применения KAPT в качестве адъювантной терапии пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне ожирения и дислипидемии.

Одной из важнейших вех в короткой и насыщенной истории изучения KAPT стало открытие в 2020 г. его собственного специфического рецептора — рецептора, сопряженного с G-белком 160 (GPR160). Экспериментальным путем на примере лабораторных животных отряда грызунов доказана способность KAPT в качестве лиганда соединяться с рецепторами GPR160 таламуса и гипоталамуса, оказывая многовекторное действие на центральную нервную систему, а именно — модуляцию ноцицепции (передачу болевого сигнала по афферентным путям), подавление аппетита и жажды. Результаты этих исследований являются чрезвычайно перспективными с точки зрения разработки новых фармакологических агентов для лечения различных патологий, например синдрома хронической боли, ожирения и т.д. [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на те обстоятельства, что со дня открытия КАРТ прошло более четверти века и он незаслуженно еще остается «в тени», его звездный час — вопрос ближайшего времени. Развитие так называемых омиксных технологий (совокупность геномных, протеомных и метаболомных паттернов) позволит за короткие сроки наверстать упущенное для решения кардинальных проблем в сфере общественного здоровья и фундаментальной науки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Михеев Р.К. — разработка концепции, сбор и обработка материала, написание рукописи; Романцова Т.А. —

идея, концепция, редакция статьи; Трошина Е.А. — идея, концепция, редакция статьи; Григорян О.Р. — редакция, обработка материала, формирование выводов; Андреева Е.Н. — редакция, обработка материала, формирование выводов; Шереметьева Е.В. — редакция, обработка материала, формирование выводов; Абсатарова Ю.С. — редакция, обработка материала, формирование выводов; Мокрышева Н.Г. — идея, концепция, редакция статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Потемкин В.В. эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — 640 с. [Potemkin VV. Endocrinology. Moscow: Meditsina, 1999. (In Russ.)].
2. de Herder WW. Heroes in endocrinology: Nobel Prizes. *Endocr Connect*. 2014;3(3):R94-R104. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0070>
3. Spiess J, Villarreal J, Vale W. Isolation and sequence analysis of a somatostatin-like polypeptide from ovine hypothalamus. *Biochemistry*. 1981;20(7):1982-1988. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00510a038>
4. Yosten GL, Haddock CJ, Harada CM, et al. Past, present and future of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide. *Physiol Behav*. 2021;235:113380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113380>
5. Douglass J, McKinzie A, Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *J Neurosci*. 1995;15(3):2471-2481. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-02471.1995>
6. Soengas JL. Integration of Nutrient Sensing in Fish Hypothalamus. *Front Neurosci*. 2021;15. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.653928>
7. Singh O, Agarwal N, Yadav A, et al. Concurrent changes in photoperiod-induced seasonal phenotypes and hypothalamic CART peptide-containing systems in night-migratory redheaded buntings. *Brain Struct Funct*. 2020;225(9):2775-2798. doi: <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02154-y>
8. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*. 1998;393(6680):72-76. doi: <https://doi.org/10.1038/29993>
9. Ong ZY, McNally GP. CART in energy balance and drug addiction: Current insights and mechanisms. *Brain Res*. 2020;1740:146852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146852>
10. Somalwar AR, Choudhary AG, Balasubramanian N, et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide promotes reward seeking behavior in socially isolated rats. *Brain Res*. 2020;1728:146595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146595>
11. Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i ghrelin: antagonizm i vzaimodeystvie v regulatsii energeticheskogo obmena. *Obesity and metabolism*. 2005;2(2):2-9. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4924>
12. Дедов И.И., Романцова Т.И. Центральные и периферические механизмы регуляции массы тела. В кн. Морбидное ожирение / Под ред. И.И. Дедова. — М.: МИА; 2014. — С. 17-56. [Dedov II, Romantsova TI. Tsentral'nye i perifericheskie mekhanizmy regulatsii massy tela. In: Morbidnoe ozhirenie. Ed. by Dedov II. Moscow: MIA; 2014. P. 17-56. (In Russ.)].
13. Muller PA, Matheis F, Schneeberger M, et al. Microbiota-modulated CART⁺ enteric neurons autonomously regulate blood glucose. *Science*. 2020;370(6514):314-321. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd6176>
14. Lee SJ, Krieger JP, Vergara M, et al. Blunted Vagal Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Promotes Hyperphagia and Weight Gain. *Cell Rep*. 2020;30(6):2028-2039.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.045>
15. Porte D Jr, Woods SC. Regulation of food intake and body weight by insulin. *Diabetologia*. 1981;20(S1):274-280. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00254493>
16. Mitchell CS, Begg DP. The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(4):e12952. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12952>
17. Zhang Z, Cao X, Bao X, et al. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript protects synaptic structures in neurons after ischemic cerebral injury. *Neuropeptides*. 2020;81:102023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nepep.2020.102023>
18. Jiang H, Niu F, Zheng Y, Xu Y. CART mitigates oxidative stress and DNA damage in memory deficits of APP/PS1 mice via upregulating β -amyloid metabolism-associated enzymes. *Mol Med Rep*. 2021;23(4):280. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11919>
19. Yosten GL, Harada CM, Haddock C, et al. GPR160 de-orphanization reveals critical roles in neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2587-2592. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI133270>
20. Haddock CJ, Almeida-Pereira G, Stein LM, et al. Signaling in rat brainstem via Gpr160 is required for the anorexigenic and antidiipsogenic actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(3):R236-R249. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00096.2020>

Рукопись получена: 24.01.2022. Одобрена к публикации: 25.01.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@mail.ru

Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; SPIN-код: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.ru

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

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

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

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Романцова Т.И., Трошина Е.А., Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Мокрышева Н.Г. Кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт — многообещающий омиксный прорыв в эндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12872>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Romantsova TI, Troshina EA, Grigoryan OR, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Mokrysheva NG. Cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) — promising omics breakthrough in the endocrinology. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12872>

ИММУНОГЕНЕТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ



© С.Х. Эристави*, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — самая частая форма эндокринной гипертензии. Причиной развития данного состояния до недавнего времени считалось наличие генетических мутаций, однако множество исследований декларирует, что заболевание может быть полиэтиологично, следствием как генетических мутаций, так и аутоиммунных триггеров и клеточных кластеров альдостерон-продуцирующих клеток, диффузно расположенных в надпочечнике, и в клубочковой, и в пучковой зонах, а также непосредственно под капсулой надпочечника. В недавнее время было описано действие аутоантител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II у пациентов с отторжением почечного трансплантата, при преэклампсии и при ПГА. Диагностическая роль антител при обеих формах ПГА (альдостерон-продуцирующей аденоме и двустороннем гиперальдостеронизме) требует уточнения. Диагностика и подтверждение очага гиперсекреции альдостерона — многоэтапная процедура, требующая длительных временных и экономических затрат. Актуальность своевременной диагностики ПГА заключается в снижении медико-социальных потерь. В данной работе суммированы знания о генетических мутациях и представлены все оригинальные исследования, посвященные аутоантителам при ПГА, а также обсуждены диагностические возможности и ограничения имеющихся методов первичной и дифференциальной диагностики заболевания и перспективы терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперальдостеронизм; гипертензия; аутоантитела; AT1-рецепторы, ангиотензин II; альдостерон; альдостерон-продуцирующая аденома; двусторонний гиперальдостеронизм.*

IMMUNOGENETICS OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISM: FUNDAMENTAL STUDIES AND THEIR CLINICAL PROSPECTS

© Saida K. Eristavi*, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperaldosteronism (PHA) is the most common form of endocrine hypertension. Until recently, the reason for the development of this condition was believed to be the presence of genetic mutations, however, many studies declare that the disease can be polyetiologic, be the result of genetic mutations and autoimmune triggers or cell clusters of aldosterone-producing cells diffusely located in the adrenal gland at the zona glomerulosa, zona fasciculata, zona reticularis, as well as directly under the adrenal capsule. Recently, the actions of autoantibodies to type 1 angiotensin II receptors have been described in patients with renal transplant rejection, with preeclampsia, and with primary hyperaldosteronism. The diagnostic role of antibodies in both forms of PHA (aldosterone-producing adenoma and bilateral hyperaldosteronism) requires clarification. Diagnosis and confirmation of the focus of aldosterone hypersecretion is a multi-stage procedure that requires a long time and economic costs. The relevance of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism is to reduce medical and social losses.

This work summarizes the knowledge about genetic mutations and presents all the original studies devoted to autoantibodies in PHA, as well as discusses the diagnostic capabilities and limitations of the available methods of primary and differential diagnosis of the disease and the prospects for therapy.

KEYWORDS: *primary hyperaldosteronism; hypertension; autoantibodies; AT1-receptors; angiotensin II; aldosterone; aldosterone producing adenoma; bilateral adrenal hyperplasia.*

Артериальная гипертензия — распространенное состояние, встречается у 20% населения в развитых странах [1], выделяют первичную (или эссенциальную) гипертензию, которая характерна для первичных поражений сердечно-сосудистой системы, и вторичную, при которой поражаются органы, участвующие в системе регуляции артериального давления.

Наиболее частая причина вторичной гипертензии — это первичный гиперальдостеронизм (ПГА). ПГА встречается в 5–10% случаев у пациентов с гипертонической болезнью и в 20% случаев у пациентов с гипертензией, резистентной к терапии [2, 3].

ПГА впервые был описан в 1955 г. Джереми Конном [4].

ПГА характеризуется избыточной секрецией альдостерона. Альдостерон — минералокортикоидный гормон, который регулирует кровяное давление, воздействуя на водно-натриевый баланс. Альдостерон секретируется в клубочковой зоне коры надпочечников под влиянием двух главных стимуляторов: ангиотензина II и калия [5]. Ангиотензин II связывается с рецепторами 1-го типа ангиотензина II на мембране клетки, которые расположены в трофобластах, гладкой мускулатуре и эндотелии сосудов, а также в экстрагломерулярных мезанглиях в почках [6]. Далее происходит активация

фосфолипазы C, которая активируется субъединицами $G_{\alpha q}$ или $G_{\beta \gamma}$ G-белка, происходит каскад реакций, в результате которых мембраны клеток деполяризуются, открываются кальциевые каналы и кальций активно поступает в клетки. Повышение внутриклеточного кальция влияет на экспрессию гена *CYP11B2* (альдостеронсинтаза) и синтез альдостерона [6].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Избыточная секреция альдостерона может быть вызвана герминальными и соматическими мутациями генов, кодирующих ионные каналы в клубочковой зоне коры надпочечников, ведущих к развитию как одностороннего и двустороннего гиперальдостеронизма в рамках семейных форм, так и к развитию альдостерон-продуцирующих кластеров [7–9], а также под влиянием иммуногенетических триггеров [2]. В данной статье мы хотим обсудить патогенетическую и клиническую роль аутоантител к рецепторам 1 типа альдостерона 2, а также суммировать знания о генетических мутациях и возможных подходах к диагностике и терапии.

Генетические мутации

Причины развития ПГА до сих пор изучаются, однако уже давно известно, что главенствующую патогенетическую роль имеют генетические мутации ионных каналов, которые приводят к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и гиперсекреции альдостерона.

Считается, что в более чем 50% случаев причиной одностороннего ПГА является соматическая мутация генов, кодирующих ионные каналы, участвующие в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [10].

Основные мутации при одностороннем ПГА: *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1*, *ATP2B3*.

Все мутации ведут к избыточной секреции альдостерона, длительной стимуляции клубочковой зоны коры надпочечников и развитию гиперплазии, а впоследствии — аденомы надпочечника.

Мутация гена *KCNJ5* встречается у 38% пациентов с односторонним ПГА [11], приводит к потере селективности K-канала и избыточному поступлению ионов Na в клетки, деполяризации мембраны, открытию кальциевых каналов, стимуляции *CYP11B2* и, как следствие, избыточной секреции альдостерона.

Данная мутация чаще встречается у людей азиатской расы, молодых женщин и характеризуется низким содержанием калия в крови и большими размерами аденомы [12].

Вторая по распространенности мутация гена *CACNA1D* характеризуется нарушением работы потенциалзависимых кальциевых каналов, которые реагируют на деполяризацию мембраны, однако в случае данной мутации эта связь нарушается и кальциевые каналы пропускают кальций внутрь клетки постоянно, что ведет к стимуляции *CYP11B2* и избыточной секреции альдостерона.

Также встречаются мутации генов *ATP1A1* и *ATP2B3*, которые кодируют Na^{+}/K^{+} -АТФ-азу и Ca^{++} -АТФ-азу соответственно. При первой происходят деполяризация мембраны, открытие потенциалзависимых кальциевых каналов, стимуляция *CYP11B2* и избыточная секреция

альдостерона. При второй нарушается селективность кальциевых каналов [13].

Также были идентифицированы транскрипты, кодирующие другие ферменты, участвующие в метаболизме стероидов, а именно *HSD3B2* (кодирующий 3-β-гидроксистероиддегидрогеназу II типа) и *CYP21* (кодирующий 21-гидроксилазу). Последний ген также был сверхэкспрессирован в альдостерон-продуцирующих аденомах в последовательном анализе экспрессии генов (SAGE) и подтвержден секвенированием методом ISH (in situ hybridization).

Ген рецептора, связанный с G-белком, рецептор серотонина 4 (рецептор гидрокситриптамина 4, HTR4), который стимулирует высвобождение циклического аденозинмонофосфата в ответ на серотонин, был идентифицирован при альдостероме. Аберрантная экспрессия рецепторов, связанных с G-белком, таких как HTR4, среди прочего, была предложена в качестве предполагаемого механизма дерегуляции продукции стероидов при альдостероме.

При семейных формах ПГА отмечены следующие мутации: при первом типе происходит неравный кроссинг-овер между *CYP11B1* (кодирует 11β-гидроксилазу) и *CYP11B* (кодирует синтез альдостерона) на хромосоме 8q24, что ведет к глюкокортикоидзависимому альдостеронизму [14]. Второй тип семейного ПГА ассоциирован с мутацией гена *CLCN2*. Оба типа проявляются как односторонним, так и двусторонним гиперальдостеронизмом [15]. При обеих вариациях 3-го типа выявлена мутация в гене *GIRK4* (кодируемом *KCNJ5*), что приводит к низкой концентрации калия внутри клетки, избыточному поступлению натрия, деполяризации мембраны и гиперсекреции альдостерона по указанному выше пути. Чаще всего данный тип проявляется двусторонним гиперальдостеронизмом, однако клинические проявления обеих вариаций 3 типа различаются, тип А проявляется ювенильным тяжелым гиперальдостеронизмом, тип Б — мягким течением гиперальдостеронизма [10, 15]. При 4-м типе определена мутация *CACNA1H*, морфологически проявляется как односторонней, так и двусторонней гиперплазией надпочечников, ювенильным тяжелым гиперальдостеронизмом и нарушением умственного развития [15]. Пятый тип ассоциирован с мутацией *CACNA1D*, морфологически надпочечники остаются неизменными, однако проявляется ювенильным ПГА, судорогами и неврологическими осложнениями. Две последние мутации проявляются нарушением селективности кальциевых каналов [15].

Кластеры альдостеронпродуцирующих клеток

Как было сказано выше, альдостерон продуцируется в клубочковой зоне коры надпочечников, и точка приложения вышеперечисленных мутаций, соответственно, тоже находится в клубочковой зоне. Однако в 2010 г. были описаны кластеры альдостеронпродуцирующих клеток, диффузно расположенных в надпочечнике, и в клубочковой и в пучковой зонах, а также непосредственно под капсулой надпочечника [7, 8]. Их количество увеличивается с возрастом, они локализуются в обоих надпочечниках. Вероятно, данные кластеры являются предшественниками альдостером, так как обе нозологии ассоциированы с одними мутациями (в генах *CACNA1D*, *ATP1A1* и *ATP2B3*) [9].

Аутоантитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II

В последние годы появляется все больше данных о потенциальном влиянии аутоиммунных триггеров на рецепторы 1-го типа к ангиотензину II, которые стимулируют секрецию альдостерона по указанному выше пути при одностороннем и двустороннем ПГА [2, 3, 4, 16–18]. Однако ввиду небольшого количества клинических исследований, проведенных в данной области, определение антител к AT1-рецепторам до сих пор не вошло в рутинную практику. Циркулирующие антитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II впервые были определены в плазме крови пациентов с ПГА учеными из Италии G. Rossitto et al. Ими было выявлено, что у 92% пациентов с альдостеронпродуцирующими аденомами в 2 раза повышен титр антител в сыворотке крови по сравнению с титром антител у пациентов с идиопатическим ПГА [2]. Впоследствии было доказано, что антитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II обладают агонистическим действием и стимулируют секрецию альдостерона, а также обладают слабым вазоконстрикторным действием. Также было замечено, что при наличии низких концентраций альдостерона в сыворотке антитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II изменяют аллостерическую конфигурацию рецепторов 1-го типа ангиотензина II, тем самым улучшая связывание и усиливая эффект низких концентраций альдостерона [17]. Последующее исследование Y. Li et al. продемонстрировало преобладание антител у пациентов с двусторонним ПГА по сравнению с пациентами с альдостеромой (75% против 46%). Преобладание антител у пациентов с двусторонним ПГА прямо противоречит исследованию G. Rossitto et al. [16]. Такие выраженные различия в результатах данных исследований объясняются тем, что авторы использовали разные методы исследования. G. Rossitto применял иммуноферментный анализ для определения уровня антител

к AT1-рецепторам, тогда как D. Kem и Y. Li наблюдали экспрессию альдостерона путем стимуляции клеток клубочковой зоны антителами (т.е. использовали иммуногистохимическое исследование). T. Williams объясняет столь разные результаты тем, что у пациентов с двусторонним и односторонним ПГА различные фенотипы чувствительности рецепторов к ангиотензину II, а следовательно, и к антителам [19]. К тому же пациенты с двусторонним ПГА более чувствительны к действию ангиотензина, а также у них определяются более высокие показатели альдостерона в плазме крови в утреннее время в положении лежа, чем у пациентов с АПА [20, 21].

A. Mottl et al. описывают 5 различных структурных вариаций рецепторов 1-го типа к ангиотензину II [22], помимо основных функций, есть еще и другие функции данных рецепторов, что подтверждает их полиморфизм [23].

Результаты систематического обзора показывают, что доступная в настоящее время литература слишком разнородна, чтобы делать значимые выводы (табл. 1).

Очевидно одно — циркуляция антител к рецепторам может длительно стимулировать клетки клубочковой зоны, в результате чего повышается риск развития гиперпролиферативных состояний и соматических мутаций, которые впоследствии могут стать причиной развития альдостеронпродуцирующих аденом. Был исследован уровень антител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II у пациентов с односторонним ПГА до и спустя 1 мес после адреналэктомии, значительного снижения уровня антител выявлено не было, что позволяет утверждать, что источник секреции антител расположен не в надпочечниках [24].

Данная информация может изменить взгляд на патогенез ПГА, который раньше не рассматривался как аутоиммунное заболевание. Любопытно,

Таблица 1. Результаты исследований

Заболевание	Количество исследованных образцов	Преобладание антител к AT1-рецептору (100%)	Исследование
Первичный гиперальдостеронизм			
АПА+ИПА	13	31	D. Kem [13]
АПА	26	92	G. Rossitto [7]
АПА	13	46	Y. Li [12]
ИПА	12	75	Y. Li [12]
АПА	15	23	C. Sabbadin et al. [8]
ИПА	29	34	C. Sabbadin [8]
Преэклампсия	25	100	G. Wallukat et al. [21]
	16	100	T. Thway et al. [22]
	5 и 19	80 и 89	T. Walther et al. [23]
	31	81	X. Yang et al. [24]
	30	70	F. Herse et al. [25]
	37	95	A. Siddiqui et al. [26]
	58	48	S. Zhang et al. [27]
Отторжение почечного трансплантата и злокачественная гипертензия	16	100	D. Dragun [16]

но в эндокринологии и кардиологии увеличивается количество аутоиммунных заболеваний, проявляющихся секрецией аутоантител к G-связанным рецепторам. Известны такие примеры, как болезнь Грейвса, при которой наблюдается стимуляция антител к рецепторам тиреотропного гормона, также в патогенезе дилатационной кардиомиопатии антитела стимулируют β 1-адренергические рецепторы, и при различных формах эссенциальной гипертензии происходит стимуляция α 1-адренергических рецепторов [19]. При анализе литературы обращает на себя внимание тот факт, что аутоантитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II определяются у двух групп населения: у женщин с преэклампсией и у пациентов с отторжением почечного трансплантата [20, 21, 25–30]. Антитела преимущественно преобладают у пациенток с преэклампсией, определяются в 18 нед, и их количество увеличивается со сроком беременности, значительно снижаются после родоразрешения, но продолжают циркулировать в крови вплоть до года после родов [31]. Отмечено, что уровень антител и тяжесть преэклампсии прямо коррелируют [32].

Давно известно, что антитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II определяются и у пациентов с почечными аллотрансплантатами. Маркером высокого риска отторжения почечного трансплантата является наличие антител к HLA (human leukocyte antigens — человеческому лейкоцитарному антигену), однако в 2005 г. D. Dragun отметил отторжение трансплантата у 16 пациентов без антител к HLA, но с наличием антител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II [25]. Позже было доказано, что антитела к рецепторам 1-го типа ангиотензина II вызывают отторжение почечного трансплантата, а их титр может коррелировать с риском отторжения трансплантата в позднем послеоперационном периоде [33, 34].

ДИАГНОСТИКА

Несмотря на различия в этиологии, все формы ПГА диагностируются по одному стандарту.

Это многоступенчатый процесс, который до сих пор вызывает определенные трудности в непрофильных медицинских учреждениях [2, 35].

Симптомы ПГА неспецифические — это стойкая, резистентная к терапии артериальная гипертензия и, при определенных формах, гипокалиемия, проявляющаяся нарушениями сердечного ритма, ослаблением скелетных мышц, а также неврологическими нарушениями.

Несмотря на то что имеющиеся методы инструментальной и лабораторной диагностики отлично справляются с поставленными задачами, они имеют определенные недостатки, такие как высокая вариабельность результатов на преаналитическом этапе (на этапе забора крови), зависимость результатов от внешних условий (лекарственных препаратов, возраста, диеты лабораторных условий).

В настоящее время золотым стандартом дифференциальной диагностики является сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен [35], который, несмотря на все преимущества, сопряжен с определенными недостатками — дефицит специалистов, обладающих техникой выполнения манипуляции,

оборудованных рентгенооперационных, дороговизна исследования, риск развития интра- и послеоперационных осложнений и необходимость госпитализации пациента в стационар [36, 37]. Неинвазивной альтернативой проведения сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен является проведение позитронно-эмиссионной томографии с 11C-метомидатом. Метомидат — это лиганд с одинаковым сродством к ферментам CYP11B1 и CYP11B2, что ограничивает использование метода, так как экспрессия фермента CYP11B1 встречается и при глюкокортикоидсекретирующих аденомах, и при ПГА [38, 39]. Также применяют скинтиграфию с 123-йодметомидатом для визуализации гормонально-активных образований в надпочечниках. Однако данные методы обладают низкой специфичностью в диагностике ПГА. Позитронно-эмиссионная томография с 11C-метомидатом обладает 76% чувствительностью и 87% специфичностью в диагностике ПГА [40].

Проведение генетического типирования и ядерных методов диагностики возможно в условиях неэффективности сравнительного селективного забора крови как альтернативных методов диагностики, с целью выбора дальнейшей тактики лечения. Обращает на себя внимание использование секвенирования нового поколения как с целью диагностики генетических мутаций, встречающихся при ПГА, так и с целью поиска новых генов-кандидатов, потенциально ведущих к развитию альдостеронпродуцирующих аденом и наследственных форм ПГА [23]. Перспективным методом диагностики является определение аутоантител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II.

Своевременная диагностика и лечение имеют крайне важное значение как в медико-социальном, так и в экономическом плане. ПГА характеризуется высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов [41]. Своевременная диагностика данного заболевания позволит вовремя начать адекватное лечение, предотвратить развитие поздних осложнений и летальных исходов.

ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ

Методом выбора в лечении ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона (альдостеронпродуцирующая аденома и односторонняя надпочечниковая гиперплазия) является лапароскопическая адреналэктомия. Ввиду того, что кластеры с альдостеронпродуцирующими клетками могут быть причиной рецидива в контралатеральном надпочечнике, необходим динамический послеоперационный контроль при известных мутациях. Терапией выбора при двусторонней гиперпродукции альдостерона остается длительное назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов. В настоящее время ведутся исследования по изучению эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов — нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов, которые обладают более высокой рецепторной чувствительностью и более сильным связыванием с рецепторами по сравнению с доступной на данный момент терапией антагонистами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) [42].

ОБСУЖДЕНИЕ

ПГА — медико-социально значимое заболевание, своевременная диагностика и лечение которого позволяют улучшить качество жизни, предупредить летальные исходы и нивелировать экономические затраты на лечение осложнений, таких как сердечно-сосудистые и неврологические поражения. ПГА не обладает специфическими симптомами, которые могут привести пациента к эндокринологу, поэтому важны настороженность и осведомленность врачей смежных специальностей. Лабораторно-инструментальная диагностика направлена на следствие заболевания — определение повышенного уровня альдостерона, низкого уровня ренина и калия, что, безусловно, ограничивает ее использование в определенных случаях. В мировом научном сообществе обсуждаются новые методы диагностики, направленные на первопричину, которая может быть представлена генетическими мутациями или аутоиммунными реакциями. Представлены новые методы межнормологической диагностики ПГА, которые можно использовать наряду с генетическим секвенированием при неэффективности сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен.

Обращает на себя внимание то, что благодаря новым методам генетической диагностики, а именно генного секвенирования нового поколения, границы в межнормологической классификации ПГА стираются и встает вопрос о том, являются ли кластеры альдостеронпродуцирующих клеток переходной формой между двусторонним и односторонним ПГА? Провести межнормологическую диагностику позволит определение мутаций в генах: *KCNJ5*, *CACNA1D*, *ATP1A1* и *ATP2B3*, данные мутации встречаются при одностороннем ПГА и альдостеронпродуцирующих кластерах, выявить наличие альдостеронпродуцирующих клеточных кластеров возможно благодаря проведению иммуногистохимии, после проведенного оперативного вмешательства. Необходима настороженность при наличии альдостеронпродуцирующих клеточных кластеров, так как данное состояние может быть двусторонним и стать причиной рецидива ПГА в контралатеральном надпочечнике. Можно ли выделить промежуточные формы ПГА? Почему возникают рецидивы в контралатеральных надпочечниках после односторонних адреналэктомий? Какую терапию мы можем предложить пациентам с подтвержденными генетическими мутациями? Перспективным методом таргетной генной терапии является применение системы CRISPR/Cas9.

Практически все мутации опосредованно или непосредственно влияют на кальциевые каналы, что увеличивает количество внутриклеточного кальция. Вероятно, именно кальциевые каналы являются потенциальной мишенью в терапии ПГА. Однако ограничительными рамками служит то, что кальциевые каналы имеют витальное значение в физиологии человека, и нецелесообразное воздействие на них может повлечь за собой развитие жизнеугрожающих состояний.

Патогенетическая и клиническая роль аутоантител к АТ1-рецепторам при ПГА малоизучена, однако очевидно, что данная информация может быть недостающим звеном в общей картине диагностики и лечения заболевания. В связи с тем что доступная на данный момент литература разнородна и проведенные исследования в данной области не были проведены по одному стандарту, для более точного определения роли антител и их количественной оценки необходимо провести исследования с большим количеством участников и одновременным применением обоих диагностических методов (иммуноферментный анализ и иммуногистохимические исследования).

Уровень антител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II при соматических мутациях, подтвержденных у пациентов с односторонними формами ПГА, не исследовался, однако данная информация может быть полезна в понимании взаимосвязи соматических мутаций и титра антител при ПГА и позволит ответить на множество незакрытых вопросов в патогенезе заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГА — это заболевание, требующее междисциплинарной настороженности, ведь своевременная терапия снижает медико-социальные и экономические потери.

Более глубокое понимание патогенетических механизмов ПГА может привести к выявлению надежных диагностических и прогностических биомаркеров, а также к более чувствительным и специфичным методам скрининга, позволит рекомендовать новые терапевтические подходы к заболеванию. Для этого необходимо проведение фундаментальных и клинических исследований, которые позволят открыть новые горизонты в понимании заболевания.

В настоящий момент в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрабатывается проект по изучению роли аутоантител к рецепторам 1-го типа ангиотензина II при ПГА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Эристави С.Х. — поиск и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, участие в подготовке публикаций; Платонова Н.М. — формулирование научной проблемы, анализ полученных данных, участие в подготовке публикаций; Трошина Е.А. — формулирование научной проблемы, анализ полученных данных. 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

- Dutta RK, Söderkvist P, Gimm O. Genetics of primary hyperaldosteronism. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):R437-454. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0055>
- Rossetto G, Regolisti G, Rossi E, et al. Elevation of Angiotensin-II Type-1-Receptor Autoantibodies Titer in Primary Aldosteronism as a Result of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*. 2013;61(2):526-533. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.202945>
- Meyer LS, Gong S, Reincke M, Williams TA. Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibodies in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2020;52(6):379-385. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1120-8647>
- Sabbadin C, Ceccato F, Ragazzi E, et al. Evaluation of angiotensin II type-1 receptor antibodies in primary aldosteronism and further considerations about their possible pathogenetic role. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1313-1318. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13351>
- Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. Melmed, Shlomo., Robert Hardin Williams. Textbook of Endocrinology.
- Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2010;11(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320309347785>
- Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, et al. Adrenocortical Zonation in Humans under Normal and Pathological Conditions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2296-2305. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2010>
- Omata K, Tomlins SA, Rainey WE. Aldosterone-Producing Cell Clusters in Normal and Pathological States. *Horm Metab Res*. 2017;49(12):951-956. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-122394>
- Seidel E, Schewe J, Scholl UJ. Genetic causes of primary aldosteronism. *Exp Mol Med* 2019;51:1-12. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0337-9>
- Ворохобина Н.В., Шустов С.Б., Баландина К.А., Галахова Р.К. Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 23. — №3. — С. 178-185. [Vorokhobina NV, Shustov SB, Balandina KA, Galakhova RK. Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma. *Arterial Hypertension*. 2017;23(3):178-185. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-178-185>
- Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone producing adenomas and secondary hypertension // *Nature Genetics*. 2013;45:440-444. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2550>
- Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *J Hypertension*. 2015;65(3):622-628. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03346>
- Stindl J, Tauber P, Sterner C, et al. Pathogenesis of adrenal aldosterone producing adenomas carrying mutations of the Na(+)/K(+)-ATPase. *J Endocrinology*. 2015;156(12):4582-4591. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1466>
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *J Nature*. 1992;355(6357):262-265. doi: <https://doi.org/10.1038/355262a0>
- Lenzini L, Prisco S, Caroccia B, Rossi GP. Saga of Familial Hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2018;71(6):1010-1014. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11150>
- Li Y, Li XH, Yuan H. Angiotensin II type-2 receptor-specific effects on the cardiovascular system. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2:56-62. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2012.02.02>
- Kem DC, Li H, Velarde-Miranda C, et al. Autoimmune Mechanisms Activating the Angiotensin AT1 Receptor in "Primary" Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1790-1797. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3282>
- Seccia TM, Caroccia B, Gomez-Sanchez EP, et al. The Biology of Normal Zona Glomerulosa and Aldosterone-Producing Adenoma: Pathological Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):1029-1056. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00060>
- Williams TA, Mulatero P, Bidlingmaier M, et al. Genetic and Potential Autoimmune Triggers of Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2015;66(2):248-253. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05643>
- Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in pre-eclampsia: correlation with disease severity. *Hypertension*. 2010;55:386-393. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140061>
- Thway TM, Shlykov SG, Day MC, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation*. 2004;110:1612-1619. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142855.68398.3A>
- Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med*. 2008;10(8):560-574. doi: <https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181809613>
- Monticone S, Else T, Mulatero P, Williams TA. Understanding primary aldosteronism: impact of next generation sequencing and expression profiling. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;399:311-320. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.09.015>
- Piazza M, Seccia TM, Caroccia B, et al. AT1AA (Angiotensin II Type-1 Receptor Autoantibodies). *Hypertension*. 2019;74(4):793-799. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13388>
- Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005;352(6):558-569. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035717>
- Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103:945-952. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI4106>
- Walther T, Wallukat G, Jank A, et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension*. 2005;46:1275-1279. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000190040.66563.04>
- Yang X, Wang F, Chang H, et al. Autoantibody against AT1 receptor from preeclamptic patients induces vasoconstriction through angiotensin receptor activation. *J Hypertens*. 2008;26:1629-1635. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e318328304dbff>
- Herse F, Verloren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension*. 2009;53:393-398. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124115>
- Zhang S, Zheng R, Yang L, et al. Angiotensin type 1 receptor autoantibody from pre-eclamptic patients induces human fetoplacental vasoconstriction. *J Cell Physiol*. 2013;228:142-148. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24113>
- Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, et al. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;49:612-617. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000256565.20983.d4>
- Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in pre-eclampsia: correlation with disease severity. *Hypertension*. 2010;55:386-393. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140061>
- Dragun D. Agonistic antibody-triggered stimulation of Angiotensin II type 1 receptor and renal allograft vascular pathology. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1819-1822. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm072>
- Taniguchi M, Rebollato LM, Cai J, et al. Higher risk of kidney graft failure in the presence of anti-angiotensin II type-1 receptor antibodies. *Am J Transplant*. 2013;13:2577-2589. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12395>
- Ситкин И.И., Романова Н.Ю., Платонова Н.М., и др. Метод сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике первичного гиперальдостеронизма на примере клинического случая. *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 109-113. [Sitkin II, Romanova NY, Platonova NM, et al. Adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):109-113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190334>
- Yoneda T, Karashima S, Kometani M, et al. Impact of New Quick Gold Nanoparticle-Based Cortisol Assay During Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2554-2561. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1011>

37. Rossitto G, Battistel M, Barbiero G, et al. The subtyping of primary aldosteronism by adrenal vein sampling. *J Hypertens*. 2018;36(2):335-343. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001564>
38. O'Shea PM, O'Donoghue D, Bashari W, et al. C-Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):670-679. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13942>
39. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med*. 2019;285(2):126-148. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12831>
40. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):150-156. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000148>
41. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the Left Ventricle in Primary Aldosteronism Due to Conn's Adenoma. *Circulation*. 1997;95(6):1471-1478. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.6.1471>
42. Lattanzio MR, Weir MR. Hyperaldosteronism: How Current Concepts Are Transforming the Diagnostic and Therapeutic Paradigm. *Kidney360*. 2020;1(10):1146-1154. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000922020>

Рукопись получена: 07.07.2021. Одобрена к публикации: 18.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Эристави Саида Хачимовна [Saida Kh. Eristavi, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5645-9836>; SPIN-код: 3254-1703; e-mail: eristaavi@gmail.com

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Эристави С.Х., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Иммуногенетика первичного гиперальдостеронизма: фундаментальные исследования и их клинические перспективы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12783>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eristavi SK, Platonova NM, Ekaterina A. Troshina EA. Immunogenetics of primary hyperaldosteronism: fundamental studies and their clinical prospects. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12783>

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОФИЗИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ



© А.В. Воронцов*, Д.М. Бабаева, В.П. Владимирова, Т.А. Дубовицкая, А.О. Гаврилова, Ж.Е. Белая, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В настоящей статье представлен обзор литературы, посвященный особенностям клинического течения различных форм гипопизита, а также проблемам лучевой диагностики и лечения данной патологии. Гипопизит является малоизученным и многофакторным заболеванием, сложность диагностики которого обусловлена не только разнообразными неспецифическими клиническими проявлениями, данными гормонального исследования, но и неоднозначными результатами МРТ-исследования, отсутствием четких МР-паттернов. Данный обзор посвящен современным представлениям о клиническом течении гипопизитов, представлен набор характерных диагностических признаков заболевания по данным МРТ, также освещены рекомендуемые на сегодняшний день алгоритмы лечения. В статье обобщены данные зарубежной литературы и собственные клинические наблюдения с целью выработать оптимальный протокол МРТ-исследования у пациентов с подозрением на гипопизит, рекомендации для врачей-рентгенологов и эндокринологов для правильной интерпретации полученных результатов. Уникальностью данного обзора является отсутствие на сегодняшний день в российской литературе данных о клинической картине, диагностике и лечении гипопизита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопизит; магнитно-резонансная томография; воспалительное заболевание гипопиза; лимфоцитарное воспаление.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF HYPOPHYSITIS: A REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA

© Aleksandr V. Vorontsov*, Diana M. Babaeva, Victoria P. Vladimirova, Tatiana A. Dubovitskaya, Alina O. Gavrilova, Zhanna E. Belaya, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This article presents a literature review of the various forms of hypophysitis, its varieties, as well as the problem of radiation diagnosis and treatment of this pathology. Hypophysitis is a poorly understood and multifactorial disease which the difficulty of diagnosing is not only to a variety of nonspecific clinical manifestations and hormonal research data, but also the ambiguous results of MRI studies, the lack of clear MR patterns. The article reflects the main histological types of hypophysitis, the peculiarities of diagnosis in connection with general clinical symptoms, outlines the features of each type of hypophysitis with their own clinical observations. This review is devoted to modern ideas about the clinical course of hypophysitis, presented a set of characteristic diagnostic signs of the disease according to MRI and the treatment algorithms recommended today are also highlighted. The article summarizes data from foreign literature and our own clinical observations in order to develop an optimal protocol for MRI studies in patients with suspected hypophysitis, to develop recommendations for radiologists and endocrinologists for the correct results interpretation. The uniqueness of this review is the lack of data on the clinic, diagnosis and treatment of hypophysitis in the Russian literature today.

KEYWORDS: hypophysitis; magnetic resonance imaging; inflammatory disease of pituitary gland; lymphocytic inflammation.

ВВЕДЕНИЕ

Гипопизит — это редкое воспалительное заболевание гипопиза, характеризующееся неопухоловой инфильтрацией гипопиза, приводящее к нарушению его функций и увеличению объема. Его распространенность оценивается как 1 новый случай на 7–9 млн населения в год, на долю гипопизита приходится 0,24–0,88% всех заболеваний гипопиза [1].

Выделяют первичную (идиопатическую), которая возникает вследствие аутоиммунного воспаления непосредственно гипопиза, и вторичную, возникающую вследствие системных заболеваний или применения иммуномодулирующих лекарственных средств, фор-

мы гипопизита [1]. Вторичный гипопизит также может развиваться на фоне образований хиазмально-селлярной области, таких как киста кармана Ратке, краниофарингиома, аденома, герминома [2–7]. В качестве системных заболеваний, приводящих к вторичному поражению гипопиза, выступают аутоиммунные (саркоидоз, гемохроматоз, гранулематоз Вегенера, болезнь Такаясу, болезнь Крона, гистиоцитоз из клеток Лангерганса и др.) или инфекционные заболевания (сифилис, туберкулез, грибковая и вирусная инфекция у пациентов с иммунодефицитом) [8–12].

Описано 5 гистологических вариантов первичного гипопизита: лимфоцитарный, гранулематозный, ксантоматозный, IgG4-ассоциированный (плазмоцитарный)



и некротизирующий. Кроме того, описаны смешанные формы с одновременным сосуществованием гистологических признаков разных вариантов гипопизита [1–9, 13].

В зависимости от распространенности воспалительного процесса, в соответствии с анатомическим строением гипопиза выделяют аденогипопизит (поражение передней доли гипопиза), инфундибулонейрогипопизит (поражение воронки и задней доли гипопиза), пангипопизит (поражение всего гипопиза). У женщин чаще встречается аденогипопизит, у мужчин и детей — инфундибулонейрогипопизит [1, 4, 7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Для клинической картины гипопизита, вне зависимости от этиологии, ввиду увеличения объема гипопиза характерны головная боль и нарушение функции зрения вследствие компрессии хиазмы. В зависимости от степени вовлечения в воспалительный процесс гипопиза проявлением заболевания является нарушение его функций.

В 65% случаев поражается аденогипопиз, что приводит к парциальному или тотальному гипопитуитаризму. В отличие от других причин гипопитуитаризма, снижение продукции аденокортикотропного гормона (АКТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) очень часто развивается на ранних стадиях первичного гипопизита, что относит этих пациентов в группу повышенного риска развития жизнеугрожающей надпочечниковой недостаточности. Также могут возникать снижение продукции гонадотропинов, дефицит гормона роста, гиперпролактинемия. Реже, приблизительно в 10% всех случаев, развивается инфундибулонейрогипопизит, что сопряжено со снижением уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета, иногда присоединяются признаки дефицита тропных гормонов.

Клинические признаки поражения переднего и заднего отделов гипопиза сосуществуют при пангипопизите, его частота составляет 25% (табл. 1) [9].

Первичный гипопизит

Лимфоцитарный гипопизит

Лимфоцитарное воспаление является наиболее распространенным гистологическим вариантом гипопизита — 68% случаев [4]. Впервые был описан в 1962 г. Goudie и Pinkerton. Чаще заболевают женщины, чем муж-

чины, с соотношением 3:1 [3], как правило, в четвертом десятилетии жизни. Лимфоцитарный гипопизит у большинства женщин был диагностирован на последнем месяце беременности и в послеродовом периоде, преимущественно в течение 2 мес после родов [3, 12, 14].

Гранулематозный гипопизит

Гранулематозный гипопизит впервые был описан Simmonds в 1917 г., который при гистологическом исследовании материалов 2000 гипопизов обнаружил 4 случая гранулематозного воспаления, не связанного с туберкулезом или сифилисом. Заболевание встречается крайне редко (около 20% диагностированных случаев), поражает мужчин и женщин в равных пропорциях. Гранулематозный гипопизит отличается от лимфоцитарного тем, что не ассоциирован с беременностью, спонтанно не разрешается и не протекает совместно с другими аутоиммунными заболеваниями. Этиология гранулематозного гипопизита неизвестна, при данном типе гипопизита необходимо исключить другие заболевания, связанные с образованиями гранул (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз), прежде чем рассматривать гранулематозное воспаление гипопиза как первичное [1, 3, 4].

Ксантоматозный гипопизит

Ксантоматозный гипопизит впервые описан в 1998 г., встречается реже, чем лимфоцитарный и гранулематозный (около 3% случаев) [4]. Считается, что этот вариант может быть спровоцирован воспалительной реакцией. Чаще регистрировался у женщин (3:1) на четвертом десятилетии их жизни.

Некротизирующий гипопизит

Наиболее редкий тип гипопизита — некротический, который был диагностирован у 4 пациентов в возрасте 12, 20, 33 и 39 лет (три случая были подтверждены гистологически). Наблюдался преимущественно у мужчин [1, 3].

IgG4-ассоциированный гипопизит

IgG4-ассоциированный гипопизит часто развивается вследствие системных заболеваний, однако иногда выступает самостоятельным заболеванием. Чаще диагностируется у пожилых мужчин, для гистологической картины характерны плотная лимфоплазмочитарная инфильтрация пораженной ткани гипопиза с преобладанием IgG4-позитивных плазматических клеток и фиброз

Таблица 1. Клинические признаки гипопизита в зависимости от объема поражения гипопиза

Симптомы гипопизита	Аденогипопизит	Инфундибулонейрогипопизит	Пангипопизит
Головная боль, %	53	13	41
Нарушения зрения, %	23	3	18
Гипокортицизм, %	42	8	19
Гипотиреоз, %	18	0	17
Гипогонадизм, %	12	3	14
Гиперпролактинемия, %	23	5	17
Несахарный диабет, %	1	98	83

Примечание. Адаптировано из [9].

на более поздних стадиях заболевания [1–2, 15]. Клинически для IgG4-ассоциированного гипофизита характерны головная боль, сужение полей зрения, галакторея. Часто сопровождается поражением других органов (лимфатические узлы, поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, слюнные и слезные железы, забрюшинное пространство, аорта, перикард, щитовидная железа, легкие, почки, кожа, желудок, предстательная железа, яичники).

Диагноз IgG4-ассоциированного гипофизита подтверждается характерной гистологической картиной пунктата гипофиза. Однако биопсия гипофиза является инвазивной процедурой, и для установления диагноза могут быть использованы другие критерии, предложенные в 2011 г. P. Leparati et al. (табл. 2) [16, 17].

Вторичный гипофизит

Индукцированный иммуномодулирующей терапией

Ингибиторы контрольных иммунных точек — новый класс иммуноонкологических препаратов, широко используемых на данный момент в лечении онкологических заболеваний. Механизм действия связан с блокированием моноклональными антителами рецепторов CTLA 4 (ипилидумаб, тремелидумаб) и PD 1 (ниволумаб, пембролизумаб), Anti-PD1-L1 (авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб), что усиливает Т-клеточный противоопухолевый иммунный ответ и позволяет достичь положительного терапевтического эффекта в лечении злокачественных опухолей [1–4]. Тем не менее внешнее воздействие на иммунные контрольные точки может вызвать бесконтрольный иммунный ответ, что может способствовать развитию аутоиммунного поражения различных органов, в том числе гипофиза с развитием гипофизита.

Временной диапазон развития гипофизита от момента начала иммунопротивоопухолевой терапии варьирует в зависимости от используемого препарата, сообщалось, что он может развиваться через несколько месяцев после начала иммунотерапии. Риск развития гипофизита при применении ипилидумаба наиболее высокий и, по-видимому, дозозависимый, более высокая распространенность отмечена у лиц, получающих 10 мг/кг, нежели 3 мг/кг. У пациентов, получающих сопутствующую цитотоксическую химиотерапию или радиотерапию головного мозга, риск развития гипофизита ниже, пред-

положительно, за счет истощения иммунных клеток. Для клинической картины заболевания характерны такие неспецифические симптомы, как усталость, головная боль, миалгия, тошнота и симптомы дефицитов тропных гормонов, реже развиваются хиазмальный синдром и сахарный диабет. Могут появляться и такие более редкие симптомы, как спутанность сознания, галлюцинации, лабильное настроение, бессонница, анорексия, озноб [1, 13, 17, 18].

Пациентам во время лечения ингибиторами контрольных иммунных точек рекомендованы наблюдение эндокринолога и проведение регулярного гормонального анализа крови. Приблизительно у 90% пациентов, у которых развивается гипофизит, отмечается дефицит АКТГ, зарегистрированы случаи фатальной острой надпочечниковой недостаточности, что подчеркивает важность оценки функции гипофиза до начала терапии и во время лечения, а также динамического наблюдения пациентов. Дефицит ТТГ также очень распространен (>80% пациентов). Предполагается, что снижение уровня ТТГ в сыворотке крови является ранним признаком индуцированного ингибиторами иммунных точек гипофизита.

Пациентам с подозрением на гипофизит показаны проведение МРТ гипофиза и осмотр офтальмолога с проведением периметрии обоих глаз для исключения сужения полей зрения. Faje A. в своем исследовании определил, что ~50% пациентов с гипофизитом имели диффузное увеличение гипофиза по данным МРТ до появления клинических симптомов [19, 20].

Важно отметить, что высокие дозы глюкокортикостероидов не оказывают влияния на противоопухолевый эффект ингибиторов иммунных контрольных точек и лечение не должно быть отсрочено у пациентов с тяжелыми симптомами гипофизита с синдромом сдавления структур хиазмально-селлярной области. Лечение высокими дозами глюкокортикостероидов, однако, не восстанавливает дефицит АКТГ, и большинству пациентов требуется долгосрочная заместительная терапия, когда в то же время дефицит ТТГ и гонадотропных гормонов часто восстанавливается. Решение о том, следует ли отказываться от иммуноонкологического лечения при возникновении такого осложнения, как гипофизит, должно быть взвешенно и принято в зависимости от конкретного клинического случая [1, 3, 4, 7].

Таблица 2. Диагностические критерии IgG4-ассоциированного гипофизита

Критерий 1	Гистологическая картина. Лимфоплазмочитарная инфильтрация пораженной ткани гипофиза с более чем 10 IgG4-позитивными плазматическими клетками
Критерий 2	МР-картина. Увеличение объема гипофиза и/или утолщенная воронка гипофиза
Критерий 3	IgG4-ассоциированное заболевание другого органа, подтвержденное <u>гистологически</u>
Критерий 4	Серологическое исследование крови. Повышенное содержание IgG4 в сыворотке крови (>140 мг/дл)
Критерий 5	Терапевтический ответ на введение глюкокортикостероидов. Уменьшение объема гипофиза и улучшение клинических симптомов заболевания в ответ на терапию глюкокортикостероидами

Примечание. Диагноз может быть установлен при выявлении 1 критерия, при сочетании 2 и 3 критериев или 2, 4 и 5 критериев.

Гипофизит, связанный с образованиями хиазмально-селлярной области

Воспаление гипофиза может быть спровоцировано образованиями хиазмально-селлярной области. В таких случаях воспалительный инфильтрат в основном лимфоцитарный или ксантогранулематозный и фокусируется вокруг очага поражения, а не распространяется на всю железу.

• **Герминома.**

Герминома — редкая опухоль головного мозга, возникающая преимущественно у детей препубертатного возраста, в зарубежной литературе описаны единичные случаи возникновения вторичного гипофизита у детей с герминативно-клеточной опухолью [1].

• **Киста кармана Ратке.**

Разрыв кармана Ратке может вызывать гипофизит, проявляющийся сужением полей зрения, головной болью и гипопитуитаризмом, очень часто включая центральный сахарный диабет. Некоторые исследования показали, что многие случаи ксантоматозного гипофизита на самом деле могут быть связаны с разрывом кист кармана Ратке [1].

• **Другие опухоли хиазмально-селлярной области.**

Описаны случаи вторичного гипофизита в сочетании с краниофарингиомами, аденомами гипофиза [1, 7]. В нашем примере представлена пациентка Б., 35 лет, с жалобами на прибавку массы тела, гипертензию и отеки, при выполнении МРТ-исследования диагностировалась аденома гипофиза в сочетании с утолщением и неоднородностью накопления контрастного вещества воронкой гипофиза

ДИАГНОСТИКА

Магнитно-резонансная томография

Золотым стандартом диагностики гипофизита является биопсия гипофиза с последующим гистологическим исследованием пунктата, однако, так как этот метод диагностики инвазивен, его применение ограничено. Так, при отсутствии показаний к хирургическому лечению диагноз гипофизита основывается на клинических, ла-

бораторных и рентгенологических данных. МРТ является методом выбора при подозрении на гипофизит. Gutenberg A. et al. рекомендуют использовать в протоколе МР-исследования режимы T2-взвешенных и T1-взвешенных изображений (ВИ) на до- и постконтрастном коронарных, сагиттальных и аксиальных изображениях (с толщиной среза до 3 мм) [8]. Диагностическими критериями гипофизита являются симметричное увеличение объема гипофиза (за счет увеличения размеров гипофиза) в сочетании с утолщением воронки гипофиза (в ряде случаев наблюдаются нормальные размеры воронки), диффузная неоднородность сигнала от ткани аденогипофиза и кистозные изменения структуры передней доли гипофиза разной степени выраженности, отсутствие типичного гиперинтенсивного МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях от задней доли гипофиза. Изменения воронки зависят от гистоморфологического вида гипофизита. По данным литературы, при лимфоцитарном и гранулематозном гипофизите происходит диффузное разрушение всего гипофиза, при этих вариантах на МРТ выявляются утолщение и неоднородность структуры воронки гипофиза. При ксантоматозном гипофизите может изменяться только передняя доля гипофиза, и при проведении МРТ воронка гипофиза у этих пациентов не изменена. В ряде случаев могут наблюдаться изменения структуры хиазмы и зрительных трактов (гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ от хиазмы и зрительных трактов) — при анализе данных литературы изменения хиазмы и зрительных трактов могут наблюдаться при гранулематозном (чаще) и лимфоцитарном гипофизите. В зависимости от вовлеченности в воспалительный процесс передней доли гипофиза, нейрогипофиза и стебля гипофиза разработана анатомическая классификация гипофизитов, согласно которой, гипофизит подразделяют на аденогипофизит, инфундибулонейрогипофизит и пангипофизит (рис. 1). При проведении МРТ с внутривенным контрастированием в активной фазе заболевания отмечается интенсивное и гетерогенное накопление контрастного препарата аденогипофизом (при всех вариантах гипофизита), характер накопления контрастного препарата воронкой зависит от типа гипофизита; также



Рисунок 1. Схематичное изображение анатомических вариантов гипофизита. Слева: аденогипофизит с увеличением аденогипофиза с неизменной воронкой гипофиза. В центре: пангипофизит с увеличением аденогипофиза и утолщением воронки гипофиза, с отсутствием типичного яркого сигнала от нейрогипофиза на T1-ВИ. Справа: инфундибулонейрогипофизит с отсутствием яркого сигнала от нейрогипофиза на T1-ВИ, утолщением воронки и треугольной деформацией гипофиза. (Chiloiro S. et al. Department of Endocrinology, School of Medicine, Catholic University of the Sacred Heart).

отмечается активное накопление контрастного препарата прилежащей твердой мозговой оболочкой с формированием «дурального хвоста» [5, 21].

При подозрении на гипофизит результаты МРТ также позволяют провести дифференциальную диагностику и исключить у пациентов (всех возрастных категорий) аденому гипофиза, герминому и гистиоцитоз из клеток Лангерганса у подростков, краниофарингиому, кисту кармана Ратке и другие опухоли хиазмально-селлярной области и вторичные изменения гипоталамо-гипофизарной области, сопровождающиеся гипопитуитаризмом и несхарным диабетом [4, 5].

Оценивая размеры гипофиза, мы основываемся на собственном опыте, согласно данным, у 99% здоровых людей вертикальный размер гипофиза не превышает 8–8,5 мм, что, по нашему мнению, позволяет считать именно данный размер верхней границей нормы [5]. Сагиттальный и поперечный размеры в большинстве случаев определяются размерами турецкого седла. Толщина воронки вариабельна, чаще всего она находится в пределах 1–3 мм, с возможными колебаниями в дистальной и проксимальной части.

К диагностическим критериям гипофизита также можно отнести результаты динамического наблюдения, на фоне лечения (кортикостероидами) отмечается довольно быстрое уменьшение размеров гипофиза и воронки (в ряде случаев временное, с последующим рецидивом в виде увеличения объема гипофиза). В отдаленные сроки заболевания могут наблюдаться атрофия аденогипофиза с формированием пустого турецкого седла, фиброзные изменения структуры аденогипофиза. Отсутствие гиперинтенсивного на T1-ВИ сигнала от задней доли гипофиза чаще сохраняется и в отдаленный период. При динамическом наблюдении также изменяются результаты МРТ-исследования с контрастным усилением, отмечается субтотальное/тотальное снижение накопления контрастного препарата аденогипофизом, вплоть до участков отсутствия контрастирования, что объясняется наличием участков фиброза в структуре аденогипофиза [4, 5, 22].

В 2009 г. была предпринята попытка объективизировать, систематизировать диагностические критерии гипофизита по результатам МРТ с целью более точной дифференциальной диагностики гипофизита и аденомы гипофиза и в конечном счете избежать необоснованного хирургического вмешательства. В результате были определены 8 основных предикторов, позволяющих провести дифференциальную диагностику. К ним относились возраст пациента, у женщин наличие беременности, объем гипофиза, характер и скорость накопления контрастного препарата, симметричность увеличения гипофиза, визуализация нейрогипофиза, изменения воронки гипофиза, изменение слизистой оболочки в пазухах основной кости и/или прилежащих ячейках решетчатой кости. Результаты МРТ предлагалось оценивать по балльной системе. Данный подход не нашел широкого применения [5].

В нашем Центре мы также учитываем совокупность признаков, характерных для гипофизита (описанных ранее), и с учетом клинко-лабораторных данных считаем правомочным диагностировать гипофизит по данным МРТ.

Гипофизит должен быть заподозрен у пациентов с нарушением функции гипофиза и/или неврологическими (головная боль), офтальмологическими нарушениями (сужение полей зрения) при типичных МРТ-признаках поражения гипофиза. Гипофизит обычно диагностируют во время острой фазы, когда происходят увеличение гипофиза и утолщение воронки вследствие воспалительного инфильтрата, манифестируют признаки и симптомы заболевания. Хроническая же фаза гипофизита характеризуется необратимым гипопитуитаризмом, обусловленным развитием фиброза гипофиза и впоследствии синдрома «пустого» турецкого седла [4, 5] (рис. 2–5).

Лабораторная диагностика

Аутоиммунная этиология первичного гипофизита обусловлена наличием антител к гипофизу, в качестве мишеней для аутоиммунной агрессии рассматриваются следующие антигены: α -енолаза, гормон роста, специфичные для гипофиза факторы 1а и 2 (PGSF1а и PGSF2), регуляторные ферменты, продуцируемые в гипофизе (PC1/3, PC2, CPE и 7B2), секретогранин II, открытая рамка считывания хромосом 14 (C14orf166), специфичный фактор транскрипции TP1T и хорионический соматомаммотрофин (HCS). Для выявления антител к гипофизу при первичном гипофизите использовали несколько методик (иммуноферментный анализ, радиолигандный анализ, иммуноблоттинг и иммунофлюоресценцию), причем распространенность антителоположительного гипофизита составляет 11–73% в зависимости от тестируемого антигена(ов) и используемой методики. Однако роль этих антител неясна, и они не специфичны для гипофизита. Например, антитела к гипофизу были идентифицированы методом непрямой иммунофлюоресценции у ~45% пациентов с гипофизитом, подтвержденным гистологически, но также были обнаружены в сыворотке крови у пациентов с изолированным центральным несхарным диабетом (35%), герминомами (33%), недостаточностью тропных гормонов, продуцируемых аденогипофизом (29%), пролактиномами (27%), кистами кармана Ратке (25%), краниофарингиомами (17%), гормонально-неактивными образованиями гипофиза (13%), соматотропиномами (12%) и у здоровых людей (5%). Они также могут быть обнаружены у пациентов с другой аутоиммунной патологией, особенно при хроническом аутоиммунном тиреоидите [23, 24].

Клинический случай

Пациент 3., 56 лет, в 2017 г. поступил в стационар с жалобами на выраженную головную боль, сухость кожи, снижение веса, потерю аппетита. По данным проведенного обследования был выявлен пангипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз (ТТГ – 0,32 мМЕ (0,4–4,2), свободный тироксин — 4,3 пмоль/л (7,86–14,4)), вторичный гипогонадизм (фолликулостимулирующий гормон — 1,81 Ед/л (1,6–9,7), лютеинизирующий гормон — 0,591 Ед/л (2,5–11), тестостерон — 0,773 нмоль/л (11–33,5)), вторичный гипокортицизм (кортизол утром — 100,5 нмоль/л (123–626), АКТП — 22,51 пг/мл (7–66)), несхарный диабет. Было проведено МРТ-исследование головного мозга, по результатам которого выявлено инфильтративное поражение гипофиза, характерное для гипофизита (рис. 6). В качестве лечения пангипопитуитаризма была назначена заместительная терапия левотироксином натрия, десмопрессином и глюкокортикостероидами.

Для дифференциальной диагностики с герминомой был рекомендован анализ крови на β -субъединицу хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и α -фетопротеин. По данным исследований от 21.06.2017: β -ХГЧ св. менее 2 нг/мл (норма менее 2,0), α -фетопротеин 1,87 МЕ/мл (менее 7,29). Гистиоцитоз исключен по КТ легких и черепа.

В стационаре пациенту проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по поводу гипопизита, в суммарной дозе метилпреднизолона 12 г. После проведенного

лечения по данным МРТ головного мозга отмечено уменьшение размеров гипопизита по сравнению с предыдущим МРТ-исследованием с уменьшением толщины воронки гипопизита (рис. 7). Пациент отметил улучшение состояния в виде снижения выраженности головных болей.

Однако спустя 2 нед цефалгический синдром рецидивировал, по поводу чего пациентом был начат самостоятельный прием дексаметазона 2–4 мг/сут с положительным эффектом. 17.11.2017 была проведена трансназальная трансфеноидальная гипофизэктомия

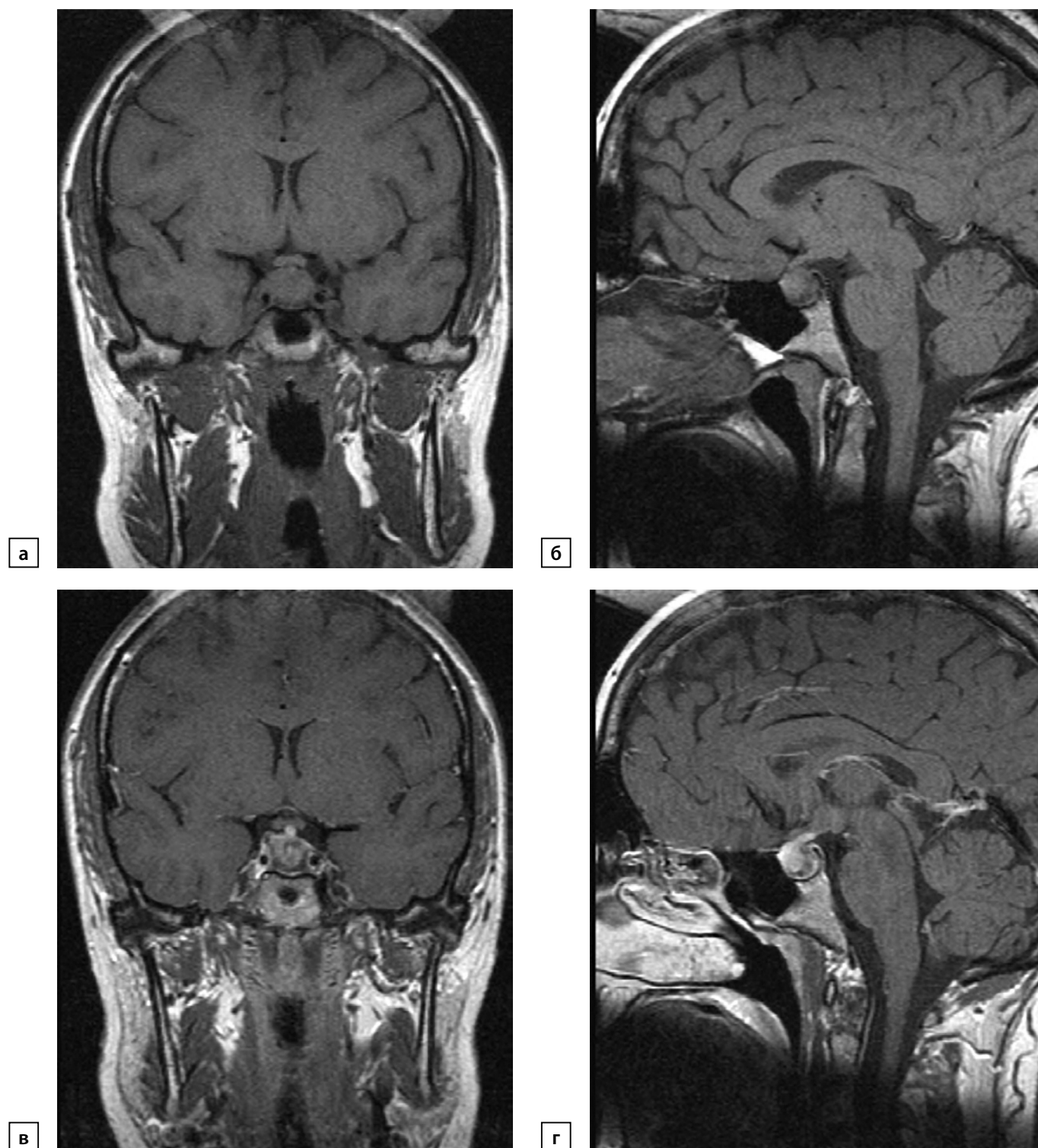


Рисунок 2. Пациентка К., 36 лет. Лимфоцитарный гипопизит. Первичная МРТ от 2014 г. по поводу галактореи и головной боли: а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; г) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Выявлены увеличение и диффузная неоднородность структуры гипопизита, утолщение воронки, с диффузным и неоднородным накоплением контрастного вещества.

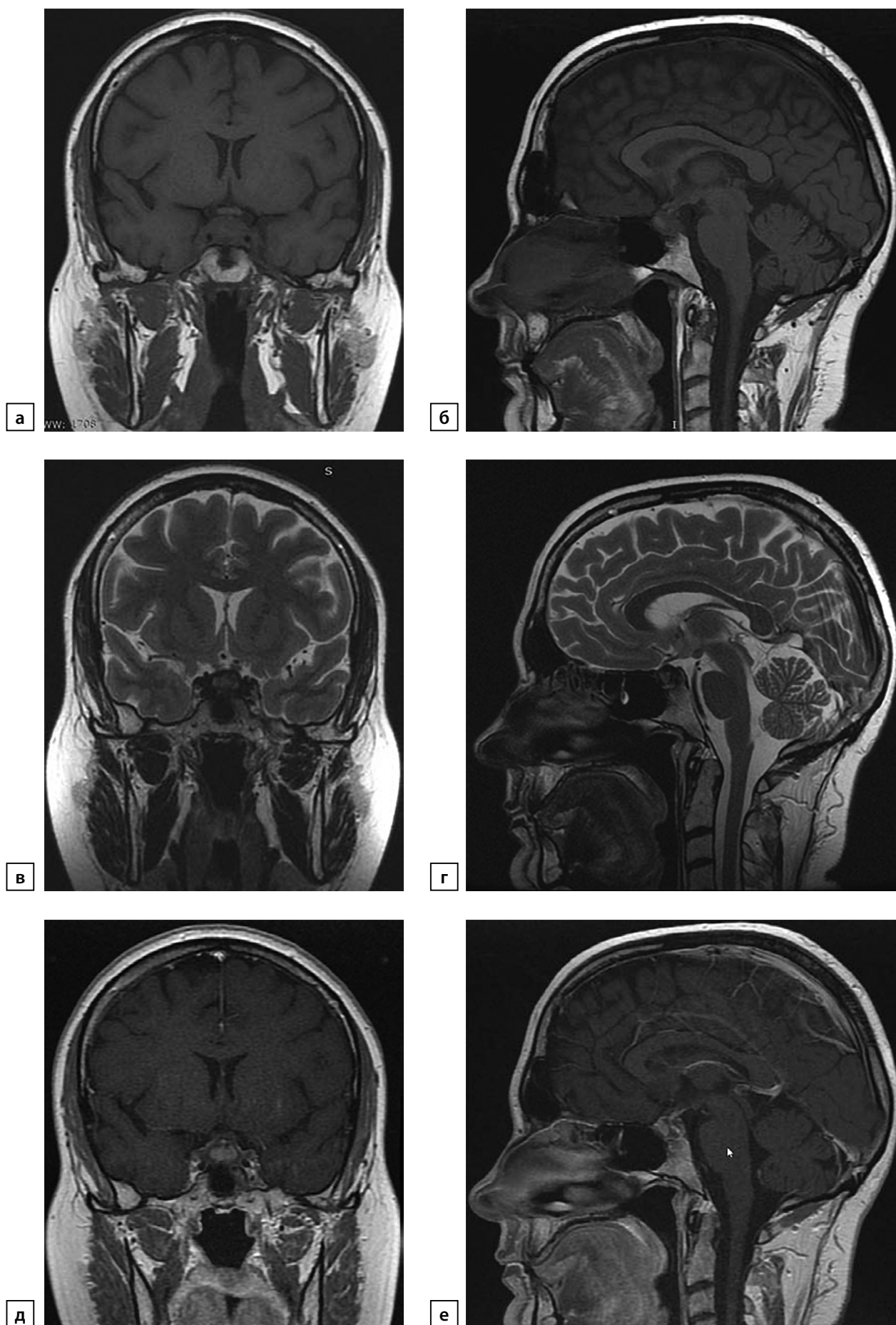


Рисунок 3. Та же пациентка. МРТ от 2019 г. после гистологической верификации: а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T2-ВИ, сагиттальный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Выявлены более выраженное увеличение и неоднородность структуры гипофиза, в том числе за счет формирования фиброзных изменений и компрессии хиазмы.

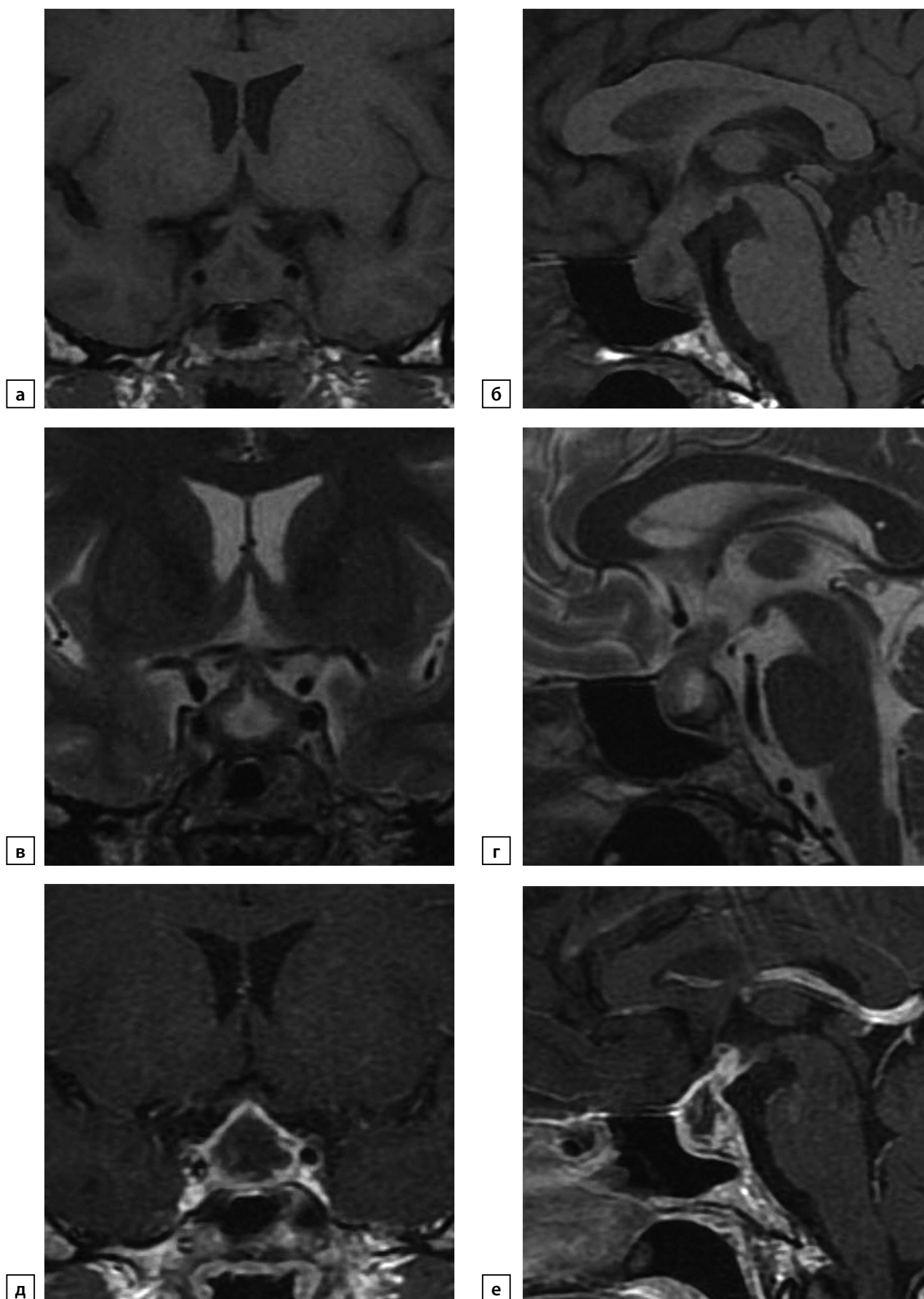


Рисунок 4. Пациентка Е., 38 лет. Лимфоцитарный гипопизит. Жалобы на выраженные головные боли, нарушение менструации, онемение правой половины лица. По данным МРТ от 24.06.2019: а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T2-ВИ, сагиттальный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Гипофиз деформирован, имеет выпуклый верхний контур, структура его неоднородна, в центральной части определяется жидкостной компонент размерами 5х7х5,5 мм (инфундибулогипофизит); интенсивное контрастирование определяется по периферии гипофиза. Воронка деформирована, равномерно утолщена до 4,5 мм, неоднородно интенсивно накапливает контрастный препарат. Типичный сигнал от задней доли гипофиза не определяется. Супраселлярная цистерна сужена.

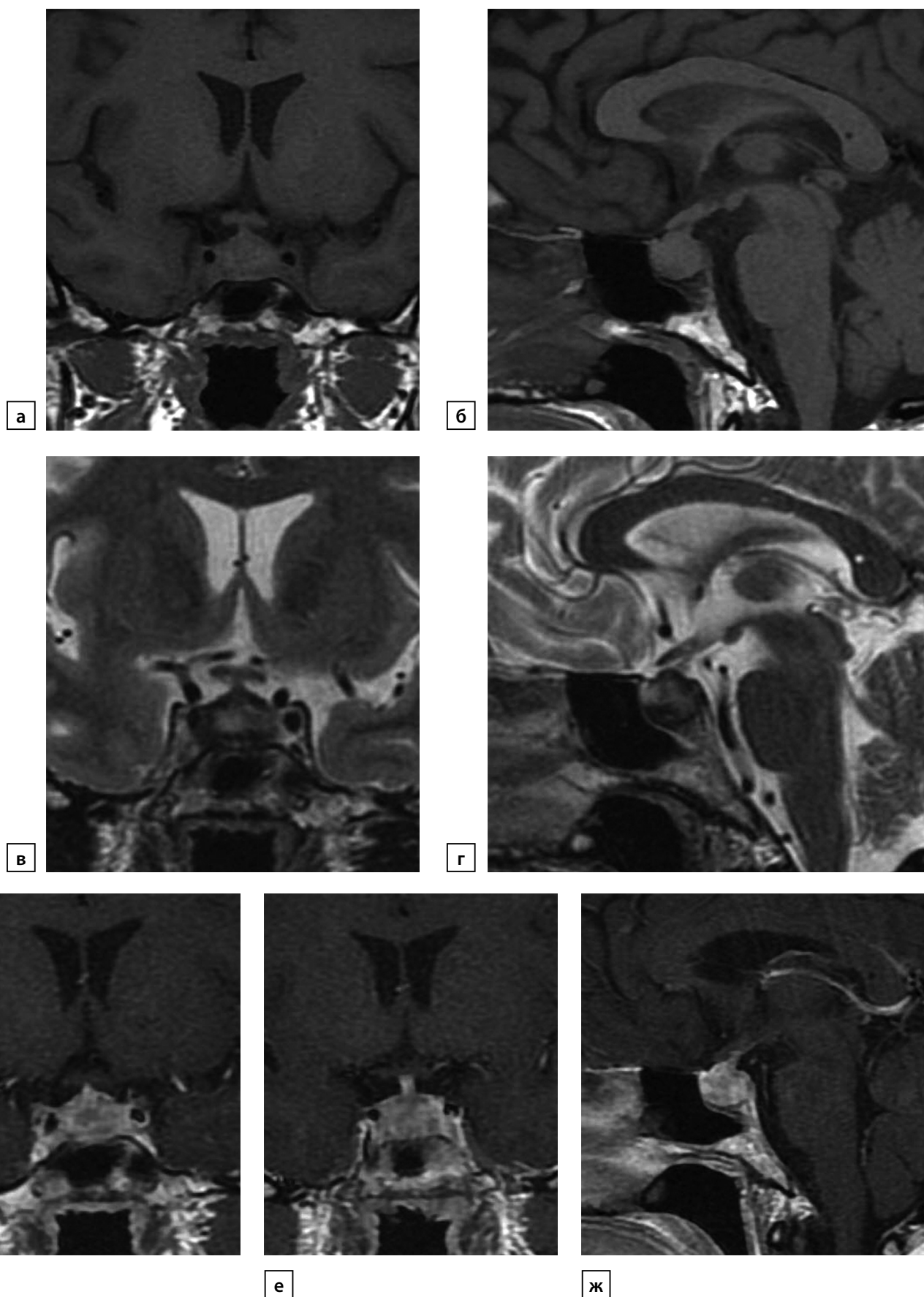


Рисунок 5. Та же пациентка. По данным МРТ в динамике от 24.09.2019 на фоне терапии глюкокортикостероидами в больших дозах: а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T2-ВИ, сагиттальный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; ж) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Гипофиз увеличен, деформирован, имеет выпуклый верхний контур, структура его неоднородна, при контрастном усилении отмечается интенсивное, неоднородное накопление контрастного препарата. Воронка деформирована, утолщена преимущественно в дистальной части (до 3,5 мм), однородно интенсивно накапливает контрастный препарат. Типичный сигнал от задней доли гипофиза не определяется. Супраселлярная цистерна сужена, расстояние до хиазмы 1 мм. Отмечается активное накопление контрастного препарата диафрагмой турецкого седла. По сравнению с предыдущим исследованием от 24.06.2019 отмечается уменьшение размеров гипофиза.

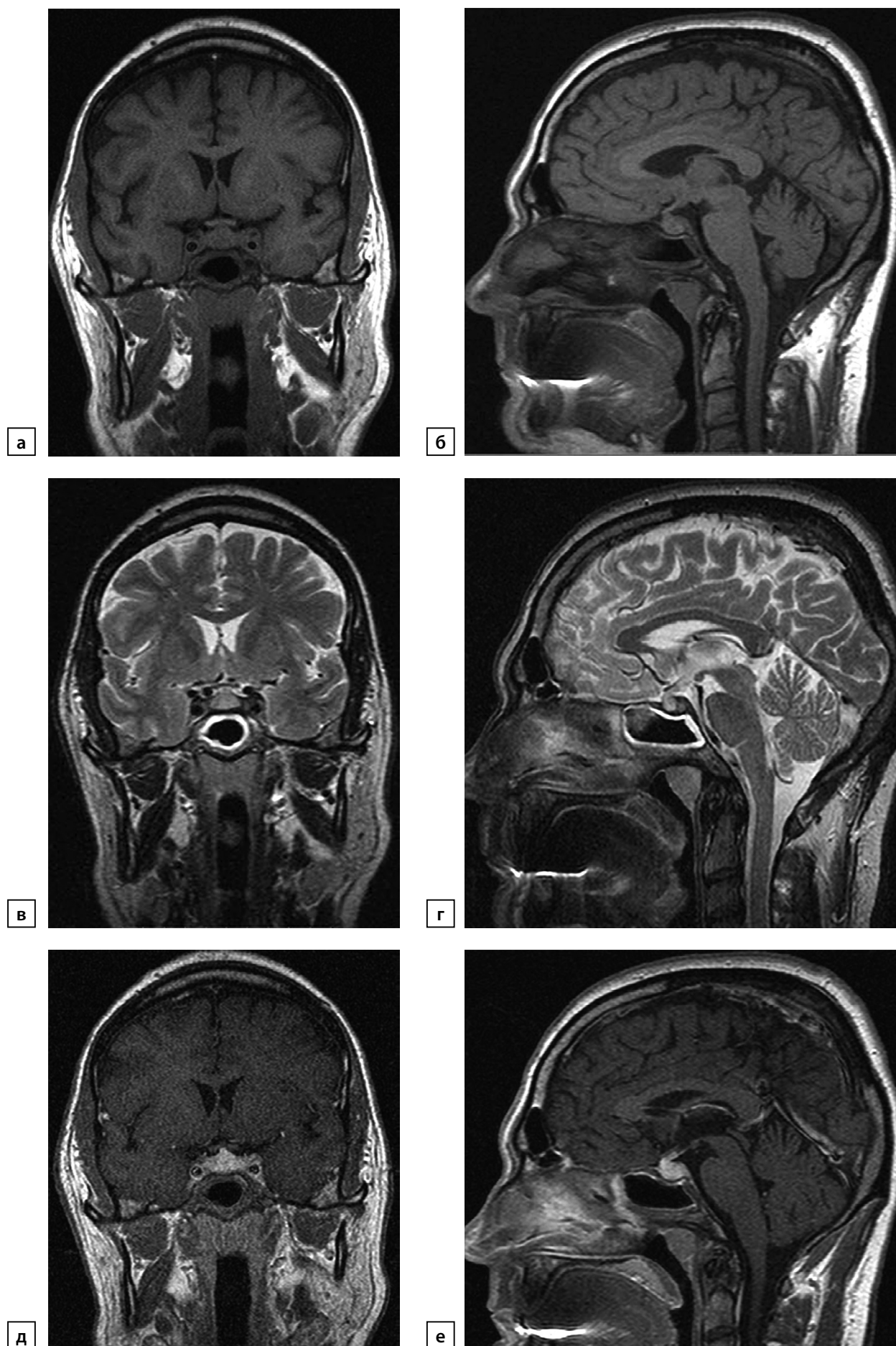


Рисунок 6. а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T2-ВИ, сагиттальный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Определяются увеличение размеров и деформация гипофиза, воронка смещена кпереди, толщиной 3,5 мм. При контрастном усилении отмечается выраженная неоднородность накопления контрастного вещества гипофизом.

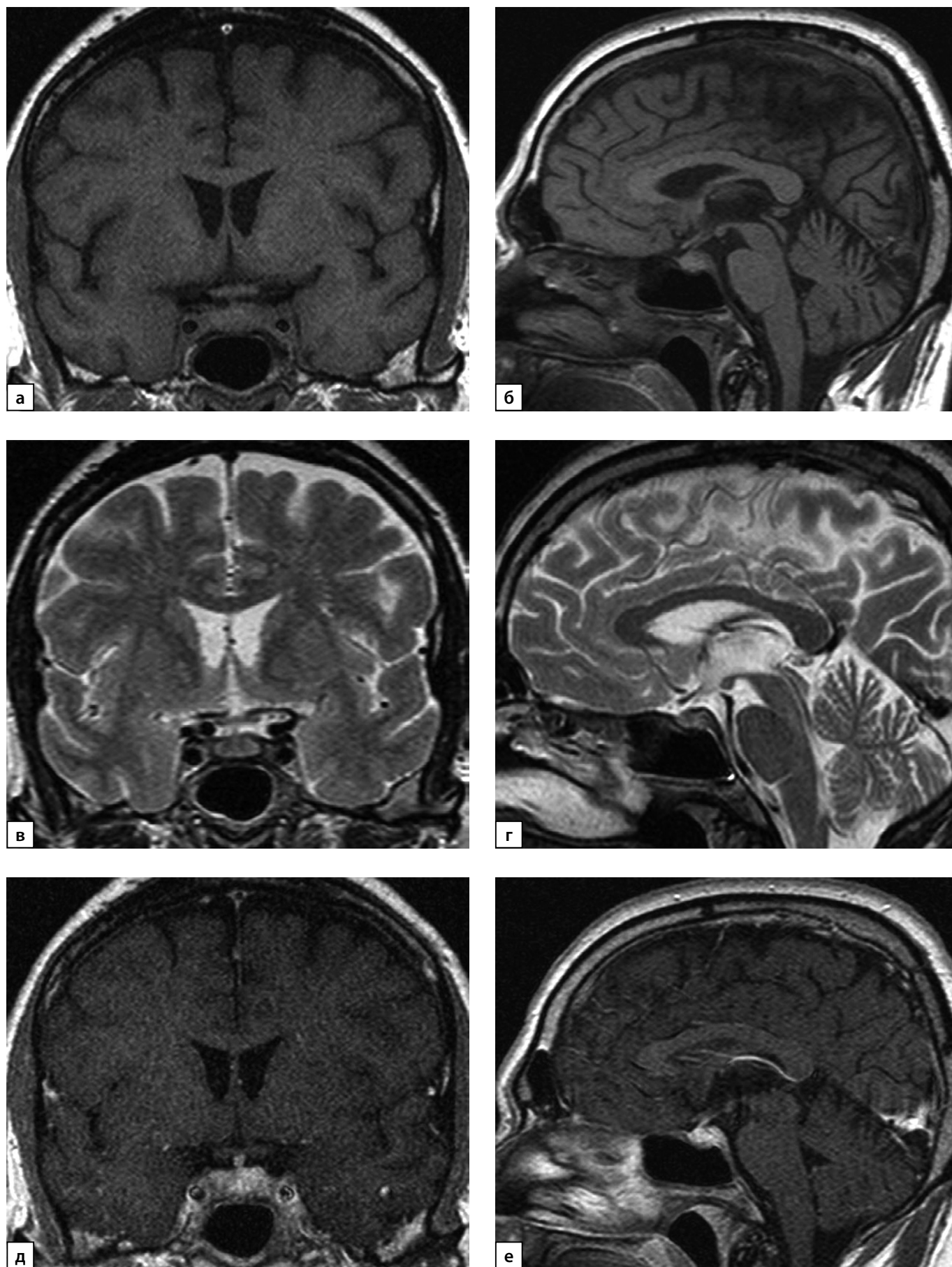


Рисунок 7. а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T2-ВИ, сагиттальный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Определяются уменьшение вертикального размера гипофиза и изменение структуры.

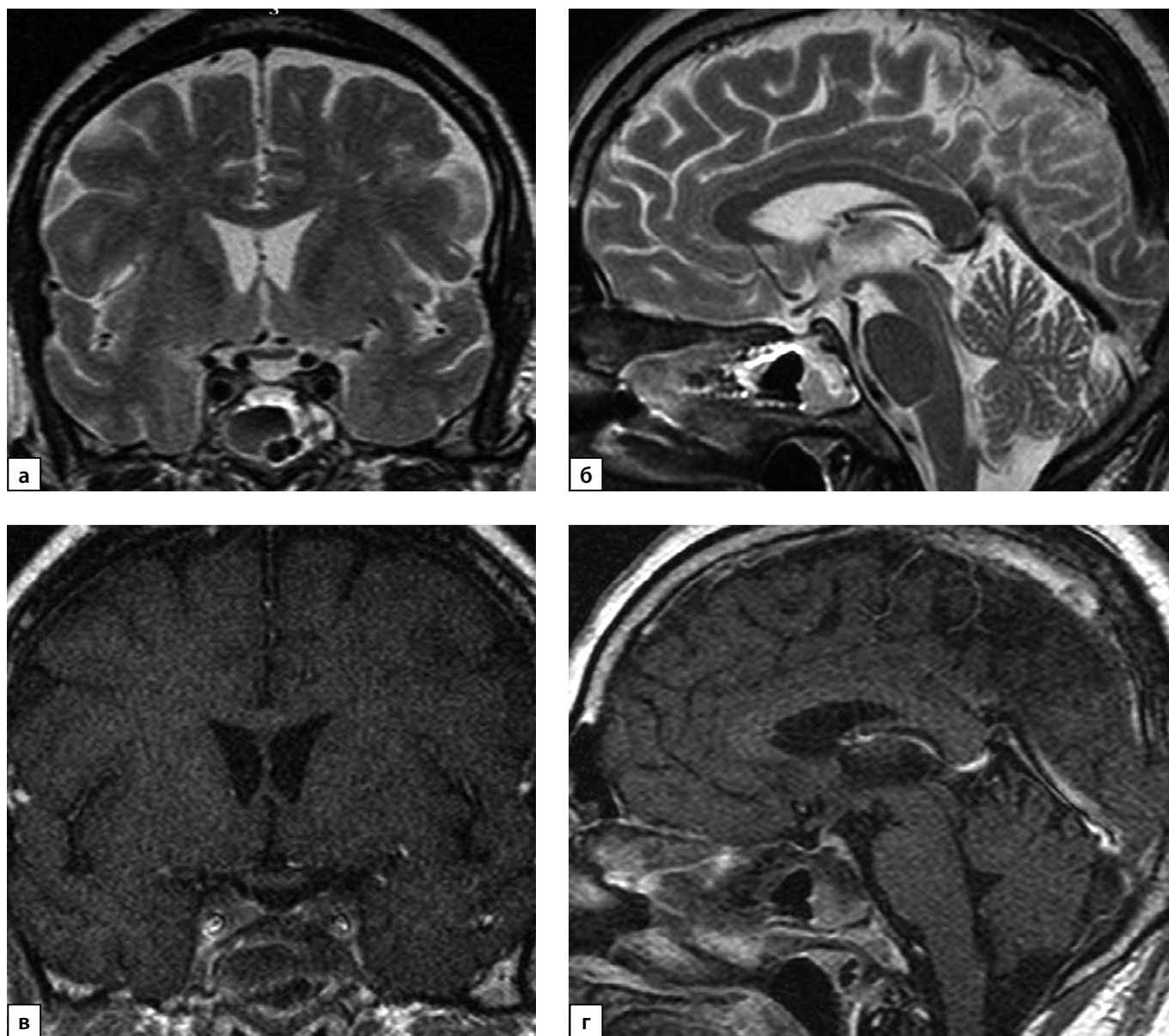


Рисунок 8. а) T2-ВИ, корональный срез; б) T2-ВИ, сагиттальный срез; в) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; г) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Супраселлярная цистерна пролабирует в полость турецкого седла. На фоне послеоперационных изменений гипофиз уплощен, деформирован, воронка не утолщена. Типичный МРТ-сигнал от нейрогипофиза не определяется.

мия с применением эндоскопического ассистирования по поводу гипофизита, по результатам гистологического исследования подтвержден диагноз лимфоцитарного гипофизита: фрагмент аденогипофиза с участками атрофии, фиброза, очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы с примесью нейтрофилов и эозинофилов, отдельно расположены 2 мелких фрагмента гиалинизированной соединительной ткани с обильной лимфоидной инфильтрацией; 3 мелких фрагмента аденогипофиза с признаками атрофии, фиброза, обильной лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы.

После оперативного лечения по данным МРТ-исследования головного мозга: состояние после гипофизэктомии, «пустое» турецкое седло (рис. 8).

В апреле 2018 г. — рецидив выраженных головных болей, в это время получал следующую заместительную терапию: левотироксин натрия 100 мкг в сутки, десмопрессин 30 мкг на ночь (нерегулярно из-за усиления головных болей). Кроме того, пациент продолжал

получать дексаметазон 2 мг в/м 1 раз в 1–2 дня. Офтальмологом диагностирована нейропатия блокового нерва справа. Во время госпитализации дексаметазон был заменен на метилпреднизолон 8 мг/сут, на фоне чего цефалгический синдром снова был купирован. Была проведена МРТ головного мозга, выявлена дополнительная ткань в правом кавернозном синусе, утолщение намета мозжечка справа (отрицательная динамика) — объемный процесс твердой мозговой оболочки (рис. 9).

В связи с вторичным гипогонадизмом 25.07.18 г. после определения уровня простат-специфического антигена (0,2 нг/мл) выполнена инъекция тестостерона ундеcanoата 1000 мг. В сентябре и декабре 2018 г. проведены вторая и третья инъекции тестостерона ундеcanoата. На контрольном МРТ-исследовании через 6 мес отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров дополнительной ткани в правом кавернозном синусе (рис. 10).

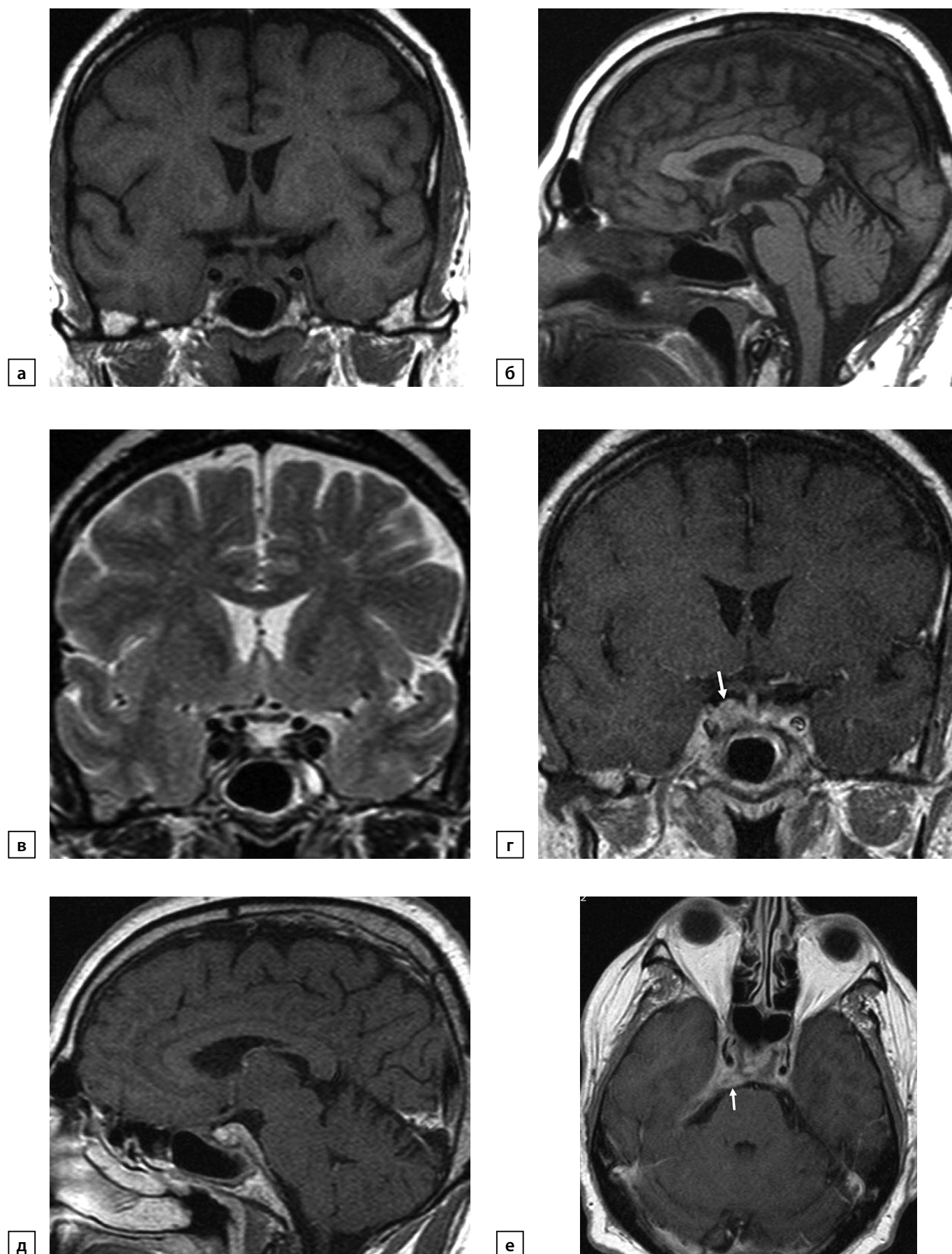


Рисунок 9. а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный аксиальный срез. Отмечаются послеоперационные изменения структуры гипофиза, на фоне которых в правом кавернозном синусе и в области крыла клиновидной кости определяется дополнительная ткань, при контрастном усилении активно накапливающая контрастный препарат, выявляется связь образования с утолщенным наметом мозжечка (также активно накапливающим контрастный препарат) и с оболочкой межножковой цистерны (стрелка).

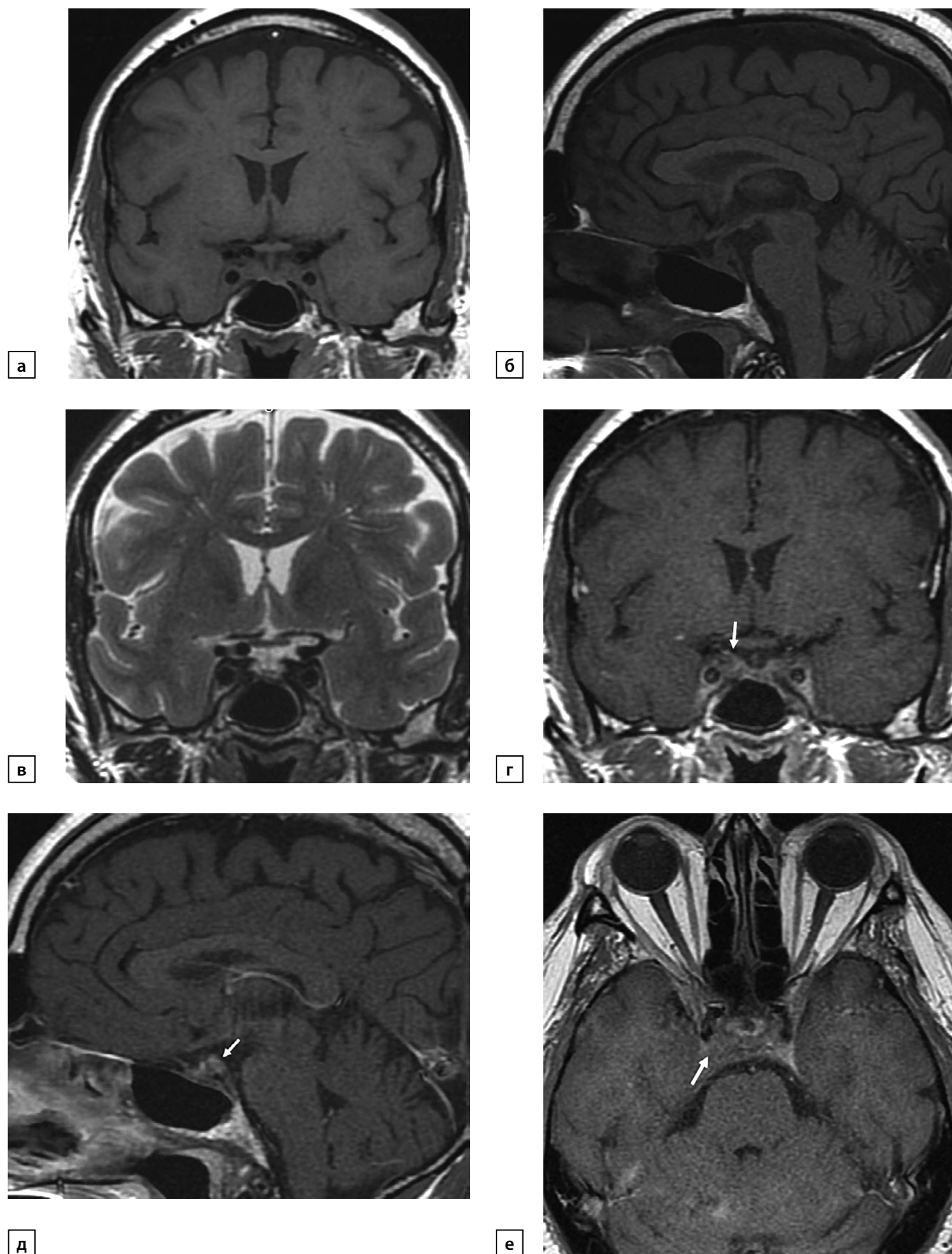


Рисунок 10. а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T2-ВИ, корональный срез; г) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; д) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез; е) T1-ВИ, постконтрастный аксиальный срез. Отмечается утолщение твердой мозговой оболочки в области правого кавернозного синуса, в области крыла клиновидной кости, при контрастном усилении патологического накопления контрастного препарата не выявлено (стрелка).

Данный клинический случай подчеркивает тот факт, что хирургическое лечение должно проводиться по показаниям.

По итогам проведенного лечения состояние пациента 3. удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет, получает заместительную терапию по поводу пангипопитуитаризма, по данным МРТ — без динамики, офтальмологом данных за нейропатию не получено, нарушения периферических полей зрения не выявлено.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В первую очередь следует отметить, что для правильной интерпретации структурных изменений хиазмально-селлярной области необходим учет клинической картины, результатов гормонального и рентгенологических исследований. Так, герминомы, возникающие в хиазмально-селлярной области, трудно дифференцировать от гипофизита у детей из-за сходных клинических особенностей (несахарный диабет + преждевременное половое развитие + дефицит гормона роста + сужение полей зрения). Важность правильной диагностики заключается в принципиально разном лечении и исходе заболевания. Доказанные биопсией случаи первичного гипофизита крайне редки у детей и подростков, поэтому у детей младше 10 лет герминома должна рассматриваться как наиболее вероятный диагноз. Опухолевые маркеры, такие как α -фетопроtein, β -человеческий хорионический гонадотропин или плацентарная щелочная фосфатаза в спинномозговой жидкости, могут являться ценными диагностическими критериями для диагностики герминомы. Однако биопсия гипофиза остается золотым стандартом диагностики.

Следует отметить, что гипопитуитаризм, являющийся общим проявлением гипофизита и герминомы, может возникать задолго до того, как герминома будет визуализироваться на МРТ.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику гипофизита с аденомой гипофиза и синдромом Шихана у пациенток в послеродовом периоде.

По гормональному исследованию крови у пациентов с аденомами можно обнаружить дефицит гонадотропинов, ТТГ и АКТГ, как и при гипофизите, однако следует иметь в виду, что при гипофизите надпочечниковая недостаточность является самым ранним проявлением, затем развиваются вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм, уровень соматотропного гормона (СТГ) снижается редко. Некоторые авторы предлагают проводить тест с агонистами дофамина при дифференциальной диагностике гипофизита и пролактином, в последнем случае обнаруживается уменьшение размеров опухоли при отсутствии подобного эффекта у пациентов с гипофизитом. На МРТ аденома гипофиза очень часто проявляется асимметричным увеличением гипофиза, иногда отклонением неизменной воронки, редко могут распространяться в кавернозный синус, типичный сигнал на T1-ВИ от нейрогипофиза всегда присутствует, а при контрастном усилении аденома гипофиза характеризуется сниженным, замедленным накоплением контрастного вещества очагом, в то время как остальная часть аденогипофиза остается неизменной [1, 5, 8].

Общим для гипофизита и синдрома Шихана является то, что они часто наблюдаются в послеродовом периоде. Синдром Шихана — это ишемический некроз гипофиза и его стойкая гипопункция вследствие послеродового кровотечения. Это осложнение родов со значительной кровопотерей также называют послеродовым гипопитуитаризмом [5, 17]. Главным отличием на МРТ от гипофизита при синдроме Шихана является увеличение размеров гипофиза на фоне геморрагических изменений; также может присутствовать отек зрительных трактов или хиазмы [5, 18]. Первые симптомы гипофизита появляются преимущественно на поздних сроках беременности, в то время как синдром Шихана развивается в послеродовом периоде. Кроме того, при синдроме Шихана отсутствует лактация в послеродовом периоде, что довольно редко встречается при лимфоцитарном гипофизите. Развитие симптома «пустого» турецкого седла на МРТ при синдроме Шихана может возникнуть в долгосрочной перспективе [12, 14].

В целом дифференциальная диагностика может быть затруднительна ввиду схожих проявлений заболеваний. Обязательным диагностическим методом является выполнение МРТ с внутривенным контрастированием всем пациентам с подозрением на гипофизит (рис. 11) [13, 14].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение гипофизита должно быть направлено на уменьшение воспаления и объема гипофиза и на восполнение имеющегося гормонального дефицита, возникшего вследствие нарушения функций гипофиза.

В качестве иммуносупрессивной терапии применяют глюкокортикостероиды и цитостатики. Иммуносупрессивную терапию следует назначать только во время острой фазы гипофизита с целью уменьшения воспаления и объема гипофиза и, как следствие, во избежание прогрессирования клинических симптомов. Глюкокортикостероиды рассматриваются как препараты 1-й линии в качестве иммуносупрессивной терапии [1, 3, 4, 25].

На данный момент не существует протоколов ведения больных с гипофизитами, отсутствуют однозначные рекомендации по дозам глюкокортикостероидов и продолжительности терапии.

Положительный терапевтический эффект иммуносупрессивной глюкокортикоидной терапии описан в 15–41% случаев первичного гипофизита и в 42–64% случаев гипофизита вследствие приема иммуномодулирующих препаратов.

Зарегистрированы случаи восстановления секреции гонадотропинов, ТТГ, СТГ, функции нейрогипофиза вследствие иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными препаратами. Однако рецидив заболевания может наблюдаться до 38% случаев после глюкокортикоидной иммуносупрессивной терапии.

В случаях резистентности к глюкокортикостероидам и при возникновении признаков экзогенного гиперкортицизма успешно применяются цитостатики, такие как азатиоприн, метотрексат и циклоспорин. Однако оценить отсроченный терапевтический эффект сложно [10, 11].

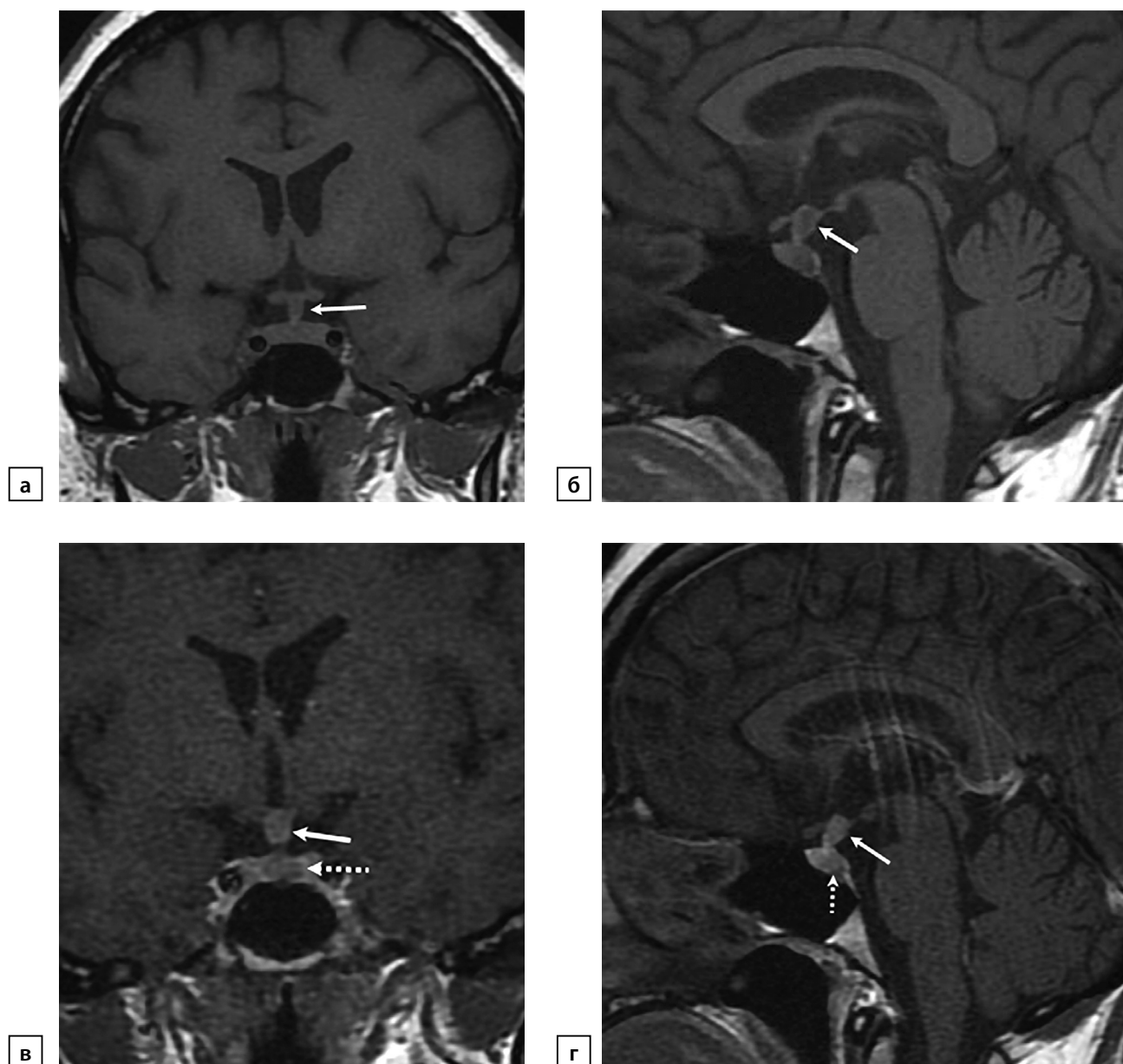


Рисунок 11. Пациентка Б., 35 лет, с жалобами на головную боль, прибавку в весе, нечеткость зрения, жажду. Вторичный гипопизит на фоне АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. По данным МРТ: а) T1-ВИ, корональный срез; б) T1-ВИ, сагиттальный срез; в) T1-ВИ, постконтрастный корональный срез; г) T1-ВИ, постконтрастный сагиттальный срез. Определяется утолщение воронки (стрелка), при контрастном усилении отмечаются неоднородность накопления контрастного вещества воронкой гипофиза и наличие в структуре аденогипофиза аденомы (пунктирная стрелка).

У больных с вторичным гипотиреозом заместительную терапию следует назначать только после коррекции гипокортицизма, в обратном случае может возникнуть аддисонический криз в условиях декомпенсации надпочечниковой недостаточности [11]. В отношении гипогонадотропного гипогонадизма и дефицита СТГ назначение заместительной терапии не показано в острую фазу заболевания, она может быть отсрочена до хронической фазы заболевания после глюкокортикоидной иммуносупрессивной терапии [12]. Было описано возможное разрешение этих тропных дефицитов после глюкокортикоидной иммуносупрессивной терапии [13]. У пациентов с гипопизитом вследствие иммуномодулирующей терапии заместительная терапия гипогонадизма должна назначаться в зависимости от типа неоплазии, препараты рекомбинантного человеческого гормона роста противопоказаны [1, 12, 25].

Хирургическое лечение показано в случаях, сопровождающихся сужением полей зрения, снижением остроты зрения, параличом черепных нервов, отсутствием положительного терапевтического эффекта от медикаментозной терапии. Хирургическое лечение позволяет устранить компрессию гипофиза на структуры хиазмально-селлярной области, однако наблюдался рецидив заболевания у 25% пациентов при динамическом наблюдении в течение 3 лет. Функция гипофиза улучшилась только у 8% пациентов после операции, нивелирование хиазмально-го синдрома также отражается низким процентом случаев [25, 26].

Стереотаксическая лучевая терапия (радиохирургия) была эффективно применена у нескольких пациентов с рецидивами лимфоцитарного гипопизита [1, 23].

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

У пациентов в острой фазе гипопизита рекомендуется оценивать гипопизитарную функцию и адекватность заместительной терапии ежемесячно. Повторное проведение МРТ гипопизита рекомендовано через 3 мес после постановки диагноза, далее — каждые 6 мес. В случае гипопизита, вследствие применения иммуномодулирующих препаратов с неврологическими симптомами, рекомендовано проведение МРТ гипопизита ежемесячно. В хронической фазе гипопизита следует проводить МРТ гипопизита при появлении симптомов, указывающих на рецидив заболевания [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов для диагностики и ведения больных с гипопизитом. Несмотря на то что гипопизит в последнее время выявляется чаще, диагностика заболевания остается сложной задачей. Трудности диагностики гипопизитов обусловлены многообразием диагнозов со схожими клиническими симптомами и гормональными нарушениями, отсутствием однозначных рентгенологических паттернов. Гормональные и рентгенологические исследования в динамике упрощают диагностику гипопизитов, делая ее более очевидной для клиницистов и рентгенологов. Мы рекомендуем проведение МРТ-исследования головного мозга с контрастным усилением всем пациентам с некупируемым нестероидными противовоспалительными средствами цефалгическим синдромом и нарушением гормонального статуса в наиболее ранние сроки в связи с разнообразными вариантами гипопизита и изменением структуры гипопизита при динамическом наблюдении. В данной статье проиллюстрированы основные рентгенологические варианты гипопизита с приведением кли-

нического случая пациента с некупируемой головной болью. На основании наших данных мы рекомендуем повторное проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением в динамике через 3 мес с подозрением на гипопизит. Своевременная диагностика гипопизита позволит избежать необоснованного нейрохирургического лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Воронцов А.В. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Бабаева Д.М. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Владимиров В.П. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Дубовицкая Т.А. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Гаврилова А.О. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, редактирование текста, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Белая Ж.Е. — редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста; утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, et al. Hypophysitis — new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*. 2019;70(3):260-269. doi: <https://doi.org/10.5603/EPa.2019.0015>.
2. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная IgG4-ассоциированная эндокринная патология // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 43-47. [Yukina MY, Troshina EA, Platonova NM, Nuralieva NF. The autoimmune IgG4-associated endocrine pathology. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):43-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet.2017.14.3.43-47>.
3. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):R151-R163. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0009>.
4. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101371>.
5. Воронцов А.В., Владимиров В.П., Бабаева Д.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике эндокринных заболеваний / Под ред. И.И. Дедова. — М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2021. 308 с. [Vorontsov AV, Vladimirova VP, Babaeva DM. *Maginitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike endokrinnykh zabolevaniy* Ed by Dedov II. Moscow: ООО Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2021. 308 p. (In Russ.)].
6. Kurokawa R, Ota Y, Gono W, et al. MRI Findings of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypophysitis: Possible Association with Fibrosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(9):1683-1689. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6692>.
7. Naran J, Can AS. Lymphocytic Hypophysitis. [Updated 2020 Nov 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [cited 2021 Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562255/>.
8. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, et al. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1766-1772. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1714>.
9. Prete A, Salvatori R. Hypophysitis. [Updated 2021 Oct 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
10. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2016;19(6):625-642. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0736-z>.
11. Caputo C, Bazargan A, McKelvie PA, et al. Hypophysitis due to IgG4-related disease responding to treatment with azathioprine: an alternative to corticosteroid therapy. *Pituitary*. 2014;17(3):251-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0498-9>.
12. Chiloio S, Capoluongo ED, Tartaglione T, et al. The Changing Clinical Spectrum of Hypophysitis. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(9):590-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.06.004>.
13. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1-G7. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>.

14. Chiloiro S, Tartaglione T, Capoluongo ED, et al. Hypophysitis Outcome and Factors Predicting Responsiveness to Glucocorticoid Therapy: A Prospective and Double-Arm Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3877-3889. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01021>
15. Wong S, Lam WY, Wong WK, Lee KC. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum Pathol.* 2007 Nov;38(11):1720-3. doi: [10.1016/j.humpath.2007.06.011](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.06.011).
16. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1971-80. doi: [10.1210/jc.2010-2970](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2970). Epub 2011 May 18.
17. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101371>
18. Ostrov SG, Quencer RM, Hoffman JC, et al. Hemorrhage within pituitary adenomas: how often associated with pituitary apoplexy syndrome? *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(1):153-160. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.153.1.153>
19. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19(1):82-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>
20. Faje A. Hypophysitis: Evaluation and Management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:15. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0034-8>
21. Saiwai S, Inoue Y, Ishihara T, et al. Lymphocytic adenohypophysitis: skull radiographs and MRI. *Neuroradiology.* 1998;40(2):114-120. doi: <https://doi.org/10.1007/s002340050550>
22. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, et al. Primary hypophysitis: Experience of a Single Tertiary Center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0919-4388>
23. Guo S, Wang C, Zhang J, et al. Diagnosis and management of tumor-like hypophysitis: A retrospective case series. *Oncol Lett.* 2016;11(2):1315-1320. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4046>
24. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, et al. Primary hypophysitis: Experience of a Single Tertiary Center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;129(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0919-4388>
25. Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):R151-R163. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0009>
26. Honegger J, Buchfelder M, Schlaffer S, et al; Pituitary Working Group of the German Society of Endocrinology. Treatment of Primary Hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3460-3469. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2146>

Рукопись получена: 01.07.2021. Одобрена к публикации: 25.01.2022. Опубликовано online: 28.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Воронцов Александр Валерьевич**, д.м.н., профессор [Aleksandr V. Vorontsov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2791-3278>; SPIN-код: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

Бабаева Диана Мажлумовна [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>; SPIN-код: 6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; SPIN-код: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

Дубовицкая Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Dubovitskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; SPIN-код: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com

Гаврилова Алина Олеговна, аспирант [Alina O. Gavrilova, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-8180>; SPIN-код: 8814-0121; e-mail: a.o.gavrilova@list.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: 0000-0002-9717-9742; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Воронцов А.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Дубовицкая Т.А., Гаврилова А.О., Белая Ж.Е., Мокрышева Н.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика гипопизита: обзор литературы и собственные наблюдения // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 16-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12777>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vorontsov AV, Babaeva DM, Vladimirova VP, Dubovitskaya TA, Gavrilova AO, Belaya ZE, Mokrysheva NG. Clinical and radiological diagnosis of hypophysitis: a review of literature and own data.. Problems of laboratory diagnostics of hyperestrogenism. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):16-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12777>

ЗАВИСИМОСТЬ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У ТРАНСГЕНДЕРНЫХ ПАЦИЕНТОВ FtM



© Л.Ю. Сергеева*, А.Ю. Бабенко

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

ОБОСНОВАНИЕ. Основой ведения трансгендерных пациентов является использование различных схем гормональной коррекции, необходимых для трансгендерного перехода и, возможно, дальнейшей подготовки к хирургической коррекции. В настоящее время выбор стартовой дозы и схемы осуществляется эмпирически, что удлиняет период подбора терапии и повышает риск ее осложнений. Учет индивидуальных особенностей пациента может помочь в оптимизации терапии.

ЦЕЛЬ. Исследовать факторы, влияющие на суточную потребность в смесях эфиров тестостерона у трансгендерных мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данное исследование является наблюдательным «случай-контроль». Включались пациенты до начала тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ). Выполнен анализ факторов, взаимосвязанных с суточной потребностью препаратов тестостерона. Из интересующих факторов рассмотрены индекс массы тела (ИМТ), результаты анализов крови на общий тестостерон и функциональное состояние печени и почек. Проведена оценка схем ТЗТ у трансгендерных мужчин. Для расчета использованы формулы ИМТ и среднесуточной дозы тестостерона. На основе полученных данных сделаны выводы, позволяющие определить необходимую схему ТЗТ у разных трансгендерных мужчин на раннем этапе гормональной коррекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В наше исследование были включены 58 трансгендерных пациентов FtM, которым назначались препараты тестостерона с идентичным составом. Нами была установлена положительная корреляция между ИМТ и дозой тестостерона у пациентов II группы ($p=0,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В заключение приведены полученные схемы гормональной коррекции трансгендерного перехода с минимальным риском возможных осложнений. Наши результаты продемонстрировали наличие зависимости между ИМТ пациентов с избыточной массой тела и ожирением и потребностью в ТЗТ. Для пациентов с ИМТ от 25 до 29 кг/м² интервал между инъекциями смеси эфиров тестостерона не отличается существенно от такового в группе с ИМТ ниже 25 кг/м² и составляет в среднем 1 раз в 18 дней, а в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² изученные препараты эфиров тестостерона необходимо назначать 1 раз в 2 нед (14 дней).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормонально-заместительная терапия; гормональная коррекция пациентов-трансгендеров; индекс массы тела.

THE DAILY DOSE OF TESTOSTERONE-REPLACEMENT THERAPY DEPENDENCE FROM THE BODY MASS INDEX IN FTM TRANSGENDER PATIENTS

© Lyudmila Y. Sergeeva*, Alina Yu. Babenko

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

BACKGROUND: The basis for the management of transgender patients is the use of various hormonal correction schemes necessary for changing the hormonal sex and, possibly, further preparation for surgical correction. Currently, the choice of the starting dose and the scheme is carried out empirically, which lengthens the period of selection of therapy and increases the risk of its complications. Taking into account the individual characteristics of the patient can help in optimizing therapy.

AIM: Investigate Factors Affecting the Daily Demand for Testosterone Ester Blends in Transgender Men

MATERIALS AND METHODS: This study is a case-control observational study. Patients included prior to initiation of testosterone replacement therapy. The analysis of factors interrelated with the daily requirement of testosterone preparations was carried out. Among the factors of interest, the body mass index (BMI), the results of blood tests for total testosterone and the functional state of the liver and kidneys are considered. Testosterone replacement therapy (TRT) regimens were evaluated in transgender men. For the calculation, we used the formulas for BMI and the average daily dose of testosterone. Based on the data obtained, conclusions were drawn that allow determining the necessary TRT scheme in different trans-gender men at an early stage of hormonal correction.

RESULTS: Our study included 58 transgender FtM patients who were prescribed testosterone preparations with an identical composition. We found a positive correlation between BMI and testosterone dose in patients of group II ($p = 0.04$).

CONCLUSION: In the conclusion, the obtained schemes of hormonal sex reassignment with a minimum risk of possible complications are presented. Our results demonstrated a relationship between BMI in overweight and obese patients and the need for TRT. For patients with a BMI of 25 to 29 kg / m², the interval between injections of a mixture of testosterone esters does not differ significantly from that in the group with a BMI below 25 kg / m² and averages once every 18 days, and in the group with a BMI ≥ 30 kg / m² tested testosterone ester preparations should be prescribed once every 2 weeks (14 days).

KEYWORDS: hormone replacement therapy; hormonal correction of transgender patients; body mass index.



ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время гендерная дисфория выявляется примерно у 25 млн взрослого населения в мире (около 0,5%), и частота обращений за медицинской помощью трансгендерных пациентов неуклонно растет, что свидетельствует о высокой актуальности данной проблемы. Среди пациентов с данной проблемой около 80% приходится на долю FtM — биологических женщин, идентифицирующих себя с мужским полом [1, 2].

Гормональная коррекция пациентам-трансгендерам FtM проводится препаратами андрогенов (тестостерона). Среди обращающихся за помощью — люди разных возрастных групп, антропометрических характеристик, что определяет необходимость разработки более персонализированного ведения данной клинической группы пациентов с учетом анамнестических, физикальных и прочих данных, сопутствующих заболеваний, возраста [3]. На сегодняшний день нет единого мнения относительно того, какие именно факторы влияют на эффективность одной и той же схемы гормональной коррекции; а также от чего зависит динамика уровня тестостерона и физикальных изменений в сторону противоположного пола. С наибольшей частотой для проведения тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) в РФ используются эфиры тестостерона (Омнадрен, Сустанон, Небидо). Препараты Сустанон и Омнадрен, которые использовались в данном исследовании, идентичны по составу (смесь 4 эфиров тестостерона: Testosteroni propionatis, phenilpropionatis, isocaproatis, decanoatis) и фармакодинамике: «пик» наступает через 7–10 дней, завершение эффекта на 14–21-й день после инъекции. В соответствии с рекомендациями Европейского общества эндокринологов [4] терапия должна обеспечивать повышение уровня тестостерона до целевого диапазона мужской физиологической нормы (400–700 нг/дл).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать факторы, влияющие на суточную потребность в смесях эфиров тестостерона у трансгендерных мужчин

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 3», поликлиническое отделение № 2.

Время исследования. Исследование проводилось с сентября 2020 г. по февраль 2021 г.

Исследуемые популяции

Изучалась одна популяция — трансгендерные пациенты FtM.

Критерии включения:

1. возраст от 18 лет и старше;
2. трансгендеры FtM — биологические женщины с мужской половой идентификацией;
3. пациенты, прошедшие психиатрическую комиссию, с установленным диагнозом F64.0;
4. пациенты, начинающие ТЗТ препаратами Омнадрен 250,0 мг 1,0 мл или Сустанон 250,0 мг 1,0 мл.

Критерии исключения:

1. пациенты с абсолютными или относительными противопоказаниями к терапии препаратами тестостерона;
2. пациенты с психическими отклонениями.

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

Применялся сплошной способ выборки включения в наблюдение.

Дизайн исследования

За последние 2 года в поликлинику обратились 80 пациентов с трансгендерностью FtM, из них 58 пациентов включены в исследование, так как им назначена терапия Омнадреном и Сустаноном, остальные 22 пациента используют Небидо и трансдермальную форму препарата (Андрогель). Данное исследование — наблюдательное «случай-контроль», динамическое, продольное (пациенты наблюдались в течение 6 мес).

Всем пациентам на старте рекомендовался одинаковый интервал — 1 раз в 3 нед $\pm$ 2 дня при необходимости. После 2-й инъекции у пациентов оценивались уровни тестостерона в средней точке между инъекциями и перед следующей инъекцией. В соответствии с лабораторными данными подбирался интервал между инъекциями, при котором уровень тестостерона был в целевом диапазоне. Затем, изменив интервал, мы еще через 2 инъекции оценили уровень тестостерона и интервал, и часть пациентов достигли целевых значений (часть пациентов достигли их уже на изначально рекомендованном интервале), некоторые пациенты — не достигли.

В качестве вероятных факторов влияния на суточную потребность в тестостероне были оценены возраст старта ТЗТ, ИМТ, исходный уровень тестостерона, наличие патологии печени и почек.

Методы

В данном исследовании применялись формулы расчета суточной дозы тестостерона и ИМТ, также использовались весы и ростомер.

Уровень общего тестостерона определялся электрохемилюминесцентным иммуноанализом (ECLIA), референсный интервал 8,64–29 нмоль/л.

Расчет суточной дозы тестостерона:

Дозировка препарата в 1,0 мл 250,0 мг /число дней, согласно индивидуальной схеме ТЗТ.

Расчет ИМТ:

$$\text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)},$$

Статистический анализ

В таблицах представлены результаты в виде медианы (Me) и LQ; UQ — межквартильный размах. В данной статье 2 группы пациентов, разделенных по ИМТ, не связаны между собой, поэтому для определения достоверности различий между медианами групп применен критерий Манна-Уитни. Также применялся критерий Краскела-Уоллиса для установления различия между медианами суточной дозы тестостерона всех 4 подгрупп. Для определения взаимосвязи ИМТ и суточной дозы препарата тестостерона в 2 группах применялась корреляция Спирмена.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Median (Lower-Quartile; Upper-Quartile)
Возраст, лет	21,50 (20,00; 26,00)
Исходный уровень тестостерона, нмоль/л	1,97 (1,68; 2,24)
ИМТ, кг/м ²	21,90 (19,00; 26,20)
АЛТ, Ед/л	20,45 (19,00; 22,00)
АСТ, Ед/л	20,40 (19,00; 24,00)
Общий билирубин, мкмоль/л	11,55 (10,30; 14,60)
Глюкоза, ммоль/л	4,40 (4,00; 5,00)
Общий холестерин, ммоль/л	4,00 (3,50; 4,30)
Триглицериды, ммоль/л	1,00 (0,98; 1,10)
Креатинин, мкмоль/л	64,00 (58,00; 70,00)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	134,00 (126,00; 141,00)

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТЗТ — тестостерон-заместительная терапия.

Этическая экспертиза

Этический комитет федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заключение: Конфликт интересов отсутствует. Постановили одобрить проведение научного исследования (номер протокола 21.10.21, дата подписания 04.10.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 58 пациентов FtM. Основные характеристики включенных пациентов, до начала ТЗТ, представлены в табл. 1.

У пациентов, включенных в исследование, значимой патологии печени и почек не выявлено, также не выявлено взаимосвязей между параметрами, отражающими их состояние, и суточной дозой тестостерона. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ИМТ.

I. Без избытка массы тела.

Подгруппа 1 — с дефицитом ИМТ (<18,5), n=20 (34%).

Подгруппа 2 — с нормальным ИМТ (≥ 19 и ≤ 24), n=18 (31%).

II. С избытком массы тела.

Подгруппа 3 — с избыточным весом (ИМТ от 25 до 29), n=14 (24%).

Подгруппа 4 — с ожирением (ИМТ от 30 до 35), n=6 (11%).

В итоге мы имеем пациентов с дефицитом и нормальным ИМТ — 65% и пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени — 35% общего числа.

Всем пациентам стартовая терапия была назначена в режиме 1 мл Омнадрена/Сустанона 250 мг в 3 нед, соответственно, суточная доза тестостерона была сопоставимой во всех подгруппах — median 13,15 [11,9; 17,8], $p=0,76$ (критерий Манна-Уитни) (рис. 1).

Для каждого пациента проведены расчеты суточной дозы тестостерона исходя из индивидуальной схемы ТЗТ.

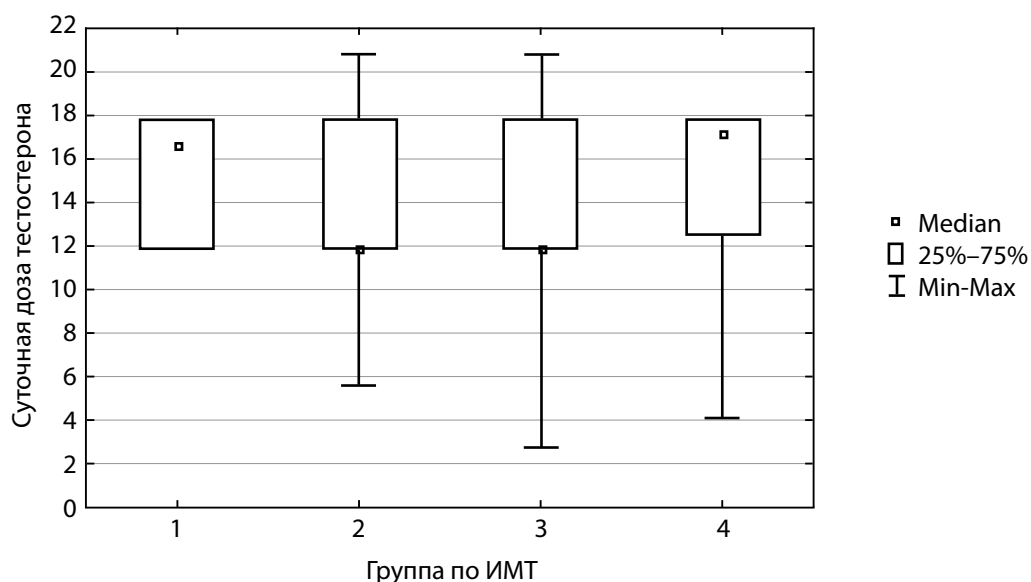


Рисунок 1. Суточная доза препарата эфиров тестостерона.

Таблица 2. Уровень общего тестостерона на пике и перед следующей инъекцией в обеих группах

ИМТ	Уровень общего тестостерона, нмоль/л, на пике Median (Q1; Q3)	Уровень общего тестостерона, нмоль/л, перед следующей инъекцией, Median (Q1; Q3)
ИМТ<25 кг/м ²	38,0 [30,0; 39,75]	22,20 [18,55; 26,90]
ИМТ≥25 кг/м ²	25,85 [23,8; 29,3]	16,3 [13,5; 18,0]
p	0,0002	<0,0001

Через 2 инъекции от старта терапии проведена оценка уровня общего тестостерона в анализах крови для всех пациентов на пике действия препарата эфиров тестостерона и перед инъекцией. В итоге в период ТЗТ в точке между инъекциями медиана уровня тестостерона для всех пациентов составляла 33,00 нмоль/л [27,20; 39,40], а медиана уровня тестостерона перед инъекцией для всех пациентов составляла 18,95 нмоль/л [16,50; 23,90], при этом медиана суточной дозы препарата смеси эфиров тестостерона для всех пациентов составляла 14,88 [11,90; 17,80].

Также через 3 мес после старта ТЗТ проведен анализ уровня тестостерона в сыворотке крови в 2 группах на пике и перед следующей инъекцией «на спаде». Полученные результаты представлены в табл. 2.

Из таблицы видно, что группы значительно различались по показателям уровня тестостерона в период ТЗТ на пике ($p=0,0002$) и перед следующей инъекцией ($p<0,0001$) и уровень тестостерона в обеих точках был значительно выше у пациентов с нормальной массой тела. Данные различия проиллюстрированы на рис. 2 и 3. В I группе «на пике» действия препарата эфиров тестостерона отмечается повышенный уровень тестостерона, выходящий за верхнюю границу физиологической мужской нормы, в связи с чем для данных пациентов проводилась коррекция схемы ТЗТ. Таким образом, имеются значимые различия в суточной потребности доз препарата тестостерона у пациентов 2-й подгруппы I группы. Для этих пациентов чаще проводится коррекция схемы ТЗТ, чем для пациентов II группы. В результате длительность подбора интервала между инъекциями, позволя-

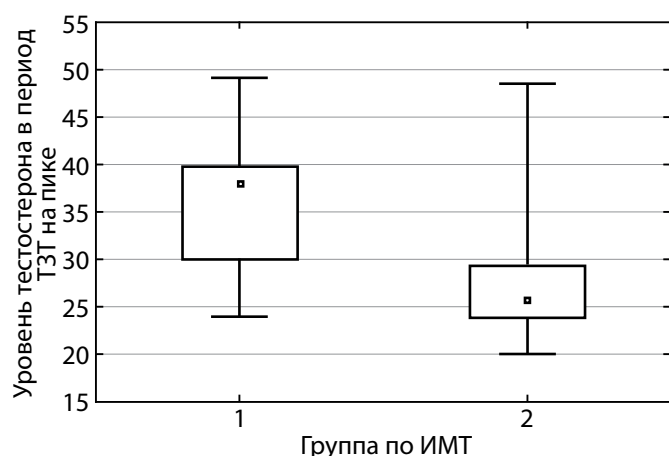
ющего поддерживать уровни тестостерона в целевом диапазоне, составила 2 мес для пациентов II группы, 3–4 мес — для пациентов I группы.

Для определения зависимости между ИМТ и суточной дозой препарата эфиров тестостерона проведен корреляционный анализ Спирмена. В I группе корреляции между ИМТ и суточной дозой тестостерона не было обнаружено. В 4-й подгруппе II группы пациентов с ожирением обнаружена значимая положительная умеренная корреляция Спирмена: $R_s=0,46$, $p=0,04$ (рис. 4).

Для определения суточной дозы с учетом ИМТ, что позволило бы ускорить период подбора адекватной схемы, пациенты каждой группы были поделены на 2 подгруппы — с уровнем тестостерона в целевом диапазоне в обеих точках контроля и с уровнем тестостерона вне целевого диапазона, и была оценена среднесуточная доза в обеих подгруппах.

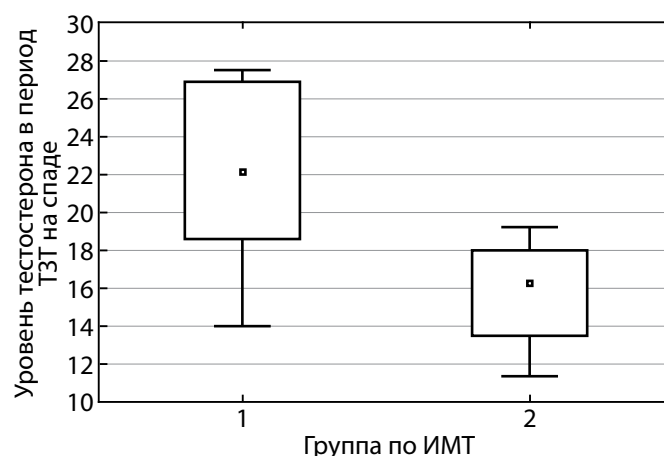
В группе I среднесуточная доза ТЗТ не различалась существенно между подгруппами, и медиана интервала между инъекциями составила 18 дней. В группе II медиана интервала между инъекциями составила 14 дней, и уровень тестостерона был значительно ниже, чем в группе I.

В группе II у пациентов уровень тестостерона был значительно ниже, чем в I группе. При этом в группе I среднесуточная доза тестостерона ТЗТ в подгруппе с целевыми уровнями составила 17,2 мг/сут (интервал между инъекциями 14–15 дней), а в подгруппе с уровнями тестостерона выше целевого диапазона в средней точке — 12,53 мг/сут (интервал 19–20 дней).



■ Median
□ 25%–75%
I Min-Max

Рисунок 2. Уровень общего тестостерона в анализе крови «на пике» действия препарата эфиров тестостерона.



■ Median
□ 25%–75%
I Min-Max

Рисунок 3. Уровень общего тестостерона перед следующей инъекцией.

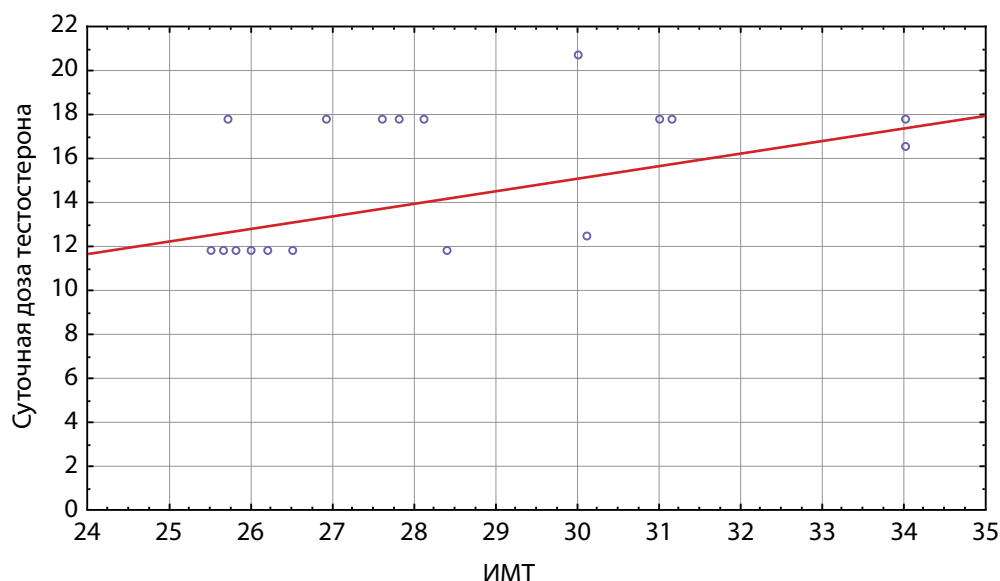


Рисунок 4. Суточная доза тестостерона пациентов II группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Оценить репрезентативность выборки по отношению к общей популяции не представляется возможным, поскольку формирование выборки проводилось сплошным методом из пациентов, наблюдавшихся только в городской поликлинике.

Сопоставление с другими публикациями

Избыточная масса тела и ожирение у пациентов с трансгендерностью FtM требуют особого внимания, так как накопление жировой ткани, особенно висцеральной, является не только фактором риска атеросклероза и инсулинорезистентности, усугубляющей в данной когорте риски, ассоциированные с формируемой гиперандрогенией у генетических женщин [5], но и создает дополнительные сложности в гормональной коррекции у трансгендерных пациентов. По мере увеличения количества жировой ткани возрастает активность ароматазы, что вызывает усиление превращения тестостерона в эстрадиол [6]. Это может объяснять обнаруженную нами взаимосвязь между ИМТ и уровнем тестостерона в сыворотке крови на одинаковых дозах (схемах) ТЗТ. Это необходимо учитывать при ведении трансгендерных пациентов, особенно с избыточной массой тела и ожирением.

На сегодняшний день имеется большое количество статей, показывающих взаимосвязь дефицита тестостерона и высокого ИМТ [7, 8], однако в доступной литературе мы не нашли публикаций в которых было бы описано влияние ИМТ на суточную потребность в ТЗТ. Учитывая, что многие другие гормоны назначаются с учетом массы тела (тироксин, инсулин и т.д.), а также учитывая, что по мере увеличения количества жировой ткани возрастает активность ароматазы, которая вызывает усиление превращения тестостерона в эстрадиол, было бы логично предположить наличие связи ИМТ с суточной потребностью тестостерона.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются проблемы с репрезентативностью выборки в отношении об-

щей популяции (сформирована только из пациентов, обратившихся в СПб ГБУЗ ГП 3 ПО 2) и ее небольшой объем.

Направления дальнейших исследований

Изучить дополнительные факторы, влияющие на суточную потребность тестостерона для пациентов с дефицитом, нормальной массой тела и ожирением. На данный момент мы можем лишь предполагать, что на суточную потребность влияет активность ароматазы, поэтому необходимы исследования с оценкой ее активности для уточнения механизмов выявленных различий. Еще одним важным фактором, который может способствовать повышению массы тела [9] и повышать потребность в ТЗТ, является полиморфизм AR CAGn [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты продемонстрировали наличие зависимости между ИМТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и потребностью в ТЗТ. Для пациентов с ИМТ от 25 до 29 кг/м² интервал между инъекциями смеси эфиров тестостерона не отличается существенно от такового в группе с ИМТ ниже 25 кг/м² и составляет в среднем 1 раз в 18 дней, а в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² изученные препараты эфиров тестостерона необходимо назначать 1 раз в 2 нед (14 дней) для достижения целевого уровня тестостерона.

По результатам исследования установлена взаимосвязь между ИМТ и среднесуточной дозой тестостерона у пациентов с избыточной массой тела и ожирением — чем выше ИМТ, тем выше потребность в суточной дозе тестостерона, необходимой для достижения целевого уровня тестостерона в крови.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Сергеева Л.Ю. — по 1 и 2 критериям — личный и основной вклад в написание всей статьи, концепцию и дизайн исследования, а также получение и анализ данных, интерпретацию результатов, составление таблиц, рисунков и графиков, по 3 критерию — оформление финальной версии, по 4 критерию — согласна нести ответственность за все аспекты работы; Бабенко А.Ю. — по 1 критерию существенный

вклад в концепцию и дизайн исследования, по 2 критерию — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи, 3 критерий — одобрение финальной версии рукописи, 4 критерий — 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. Winter S, Diamond M, Green J, et al. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016;388(10042):390-400. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00683-8)
2. Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, et al. Gender identity disorder in twins: a review of the case report literature. *Sex Med*. 2012;9(3):751-757. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02567.x>
3. Международные медицинские стандарты помощи трансгендерным людям / Под ред. Бабенко А.Ю., Исаев Д.Д. 3-е изд. — СПб.: ИГ «Т-Действие», 2018. — 260 с. [International Medical Standards for Transgender People. Ed. by AY Babenko, DD Isaev. 3rd ed., St. Petersburg: IG «T-Action»; 2018. 260 p. (In Russ.)].
4. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):3869-3903. doi: <https://doi.org/10.1210/enc.2017-01658>
5. Миклишанская С.В., Золотова Е.А., Сафиуллина А.А., Мазур Н.А. Висцеральное ожирение у больных с различными индексами массы тела // *Лечащий врач*. — 2020. — №8. — С. 66-70. [Miklisanskaya SV, Zolozova EA, Safiullina AA, Mazur NA. Visceral obesity in patients with various body mass index. *Lechaschi Vrach*. 2020;(8):66-70. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.19.39.011>
6. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение — диагностика и терапевтические подходы // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №3. — С. 29-36. [Gamidov SI, Shatylo TV, Gasanov NG. Male health and obesity – diagnostic and therapeutic approach. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):29-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10314>
7. Wu Y, Xu D, Shen H-B, et al. The association between body mass index and testosterone deficiency in aging Chinese men with benign prostatic hyperplasia: results from a cross-sectional study. *Aging Male*. 2020;23(5):841-846. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1604652>
8. Pivonello R, Menafrà D, Riccio E, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:345. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>
9. Lardone MC, Castro A, Pereira A, et al. Role of the Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism on the Sequence of Pubertal Events and Adiposity in Girls with High Dehydroepiandrosterone Sulfate Level. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(3):271-277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpbg.2018.11.012>
10. Zhan Y, Zhang G, Wang X, et al. Interplay between Cytoplasmic and Nuclear Androgen Receptor Splice Variants Mediates Castration Resistance. *Mol Cancer Res*. 2017;15(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0236>
11. Dasgupta S, Sirisha PVS, Neelaveni K, et al. Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and Epigenetic Influence among the South Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8):e12401. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012401>

Рукопись получена: 13.10.2021. Одобрена к публикации: 17.01.2021. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сергеева Людмила Юрьевна [Lyudmila Y. Sergeeva, endocrinologist]; адрес: Россия, 199004, Санкт-Петербург, 3-я линия Васильевского острова, д. 50 [address: 3rd line of Vasilievsky Island 50, 199004 Saint-Petersburg, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1935-1110>; SPIN-код: e-mail: Lyudmila.y.sergeeva@gmail.com

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор [Alina Yu. Babenko, MD, PhD, prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; SPIN-код: 9388-1077; e-mail: alina_babenko@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сергеева Л.Ю., Бабенко А.Ю. Зависимость суточной дозы тестостерон-заместительной терапии от индекса массы тела у трансгендерных пациентов FtM // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 34-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12829>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sergeeva LY, Babenko AY. The daily dose of testosterone-replacement therapy dependence from the body mass index in FtM transgender PATIENTS. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):34-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12829>

ПРОБЛЕМА ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА КОРРЕКЦИЮ ПОЛА, ТРАНСГЕНДЕРНЫМИ ЛИЦАМИ ПО СОБСТВЕННОЙ ИНИЦИАТИВЕ



© Е.В. Макарова^{1,2*}, Н.В. Соловьева¹, С.А. Креницкая¹

¹Научный центр персонализированной медицины, Москва, Россия

²Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы значимо возрос запрос на феминизирующую и маскулинизирующую гормональную терапию среди трансгендерных людей во всем мире. В России отсутствуют подобные исследования, и количество медицинской информации о популяции трансгендерных лиц ограничено.

ЦЕЛЬ. Оценить количество трансгендерных пациентов, которые принимают гормональную терапию без назначения врача, а также дать характеристику используемым ими препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ были включены данные 1117 трансгендерных пациентов (44,01% (n=515) из них были трансгендерными женщинами, 55,99% (n=630) были трансгендерными мужчинами), обратившихся в «Научный центр персонализированной медицины» с целью получения медицинской помощи.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На момент обращения за медицинской помощью половина трансгендерных пациентов (53,6%) уже принимали гормональные препараты — чаще трансгендерные женщины (76,7%), реже трансгендерные мужчины (32,3%). К эндокринологам за назначением терапии при этом обращались только 8,6% из них. Многие пациенты применяют нелегальные средства, используют нерациональные схемы и комбинации, зачастую встречается передозировка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Значительная часть трансгендерных людей начинают применять заместительную гормональную терапию по собственной инициативе, без контроля врачей. Решением данной проблемы могли бы быть повышение уровня знаний врачей и пациентов для формирования доверительной среды и продуктивного взаимодействия между терапевтами, эндокринологами и трансгендерными людьми, а также организация консультативных центров в рамках государственных медицинских учреждений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансгендерное здоровье; заместительная гормональная терапия; тестостерон; эстрогены; маскулинизация; феминизация.

THE PROBLEM OF THE USE OF HORMONAL THERAPY AIMED FOR SEX CORRECTION BY TRANSGENDER PERSONS ON THEIR OWN INITIATIVE

© Ekaterina V. Makarova^{1,2*}, Nadezhda V. Solovieva¹, Svetlana A. Kremenitskaya¹

¹Scientific Center of Personalized Medicine, Moscow, Russian Federation

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: In recent years, the demand for feminizing and masculinizing hormone therapy has increased significantly among transgender people around the world. There are no such studies in Russia and the amount of medical information on the transgender population is limited.

AIM: to assess the number of transgender patients who take hormone therapy without a doctor's prescription and to characterize the medicines they use.

MATERIALS AND METHODS: data from 1117 transgender patients were included in to analysis: 44.01% (n=515) of them were trans women, 55.99% (n=630) were trans men. Patients applied to the "Scientific Center for Personalized Medicine" in order to receive medical care.

RESULTS: Half of transgender people (53.6%) are already taking hormonal drugs. More often transgender women (76.7%), less often transgender men (32.3%). In this case, only 8.6% turned to endocrinologists for the therapy prescription. Many patients used unlicensed drugs, use irrational schemes and combinations, often overdose.

CONCLUSION: A significant number of transgender people start using hormone replacement therapy on their own initiative, without the doctor's supervision. The solution to this problem could be incensement of knowledge level in doctors and patients to create a friendly environment and productive interaction between therapists, endocrinologists and transgender people, as well as the organization of consulting centers within public medical institutions.

KEYWORDS: transgender health; hormone replacement therapy; testosterone; estrogens; masculinization; feminization.



ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире и в Российской Федерации в частности происходит повышение обращаемости за медицинской помощью трансгендерных и гендерно-неконформных людей [1, 2]. По оценкам недавнего демографического исследования, в США 0,39% (около миллиона человек) идентифицируют себя как трансгендерные люди [3]. Однако истинная распространенность может быть значительно выше. Исследование GIRES указывает цифру 1% среди взрослого населения Великобритании [4].

Согласно определению Всемирной Профессиональной Ассоциации Трансгендерного Здоровья (WPATH), гендерная дисфория (ГД; англ. *gender dysphoria*) — это дискомфорт или дистресс, вызванный расхождением между гендерной идентичностью человека и приписанным ему при рождении полом, связанной с этим гендерной ролью, первичными и вторичными половыми признаками [5].

Как и любой хронический стресс, дисфория значительно снижает качество жизни (КЖ) людей и уровень их социализации [2–4]. Для снижения ГД таким пациентам показано гендерно-аффирмативное лечение, а именно: хирургическая коррекция и заместительная гормональная терапия (ЗГТ), что помогает привести тело человека в желаемый вид и достичь гармонии с собственным полом [3–5]. Процесс активных изменений у таких лиц принято называть «переходом» (англ. *transition*). Накоплен достаточный объем научных данных, которые демонстрируют, что гендерно-аффирмативные процедуры улучшают качество жизни транс-пациентов, снижают тревогу, депрессию, повышают социальную и физическую активность, снижают частоту попыток суицидов в этой популяции [3, 5], которая в случае неоказания помощи достигает 41% [6].

Отметим, что термин «транссексуализм», фигурирующий в МКБ-10 под кодом F64.0, на сегодняшний день считается устаревшим и стигматизирующим [7]. В новой, 11-й версии МКБ данный диагноз исключен из классификации, вместо него добавлено понятие «гендерное несоответствие» (англ. *gender incongruence*), которое отнесено в раздел «состояния, связанные с сексуальным здоровьем» [7].

Поскольку запрос на гендерно-аффирмативную медицинскую помощь и коррекцию ЗГТ с каждым годом только возрастает [2–4], врачебное сообщество, и в первую очередь эндокринологи, должны быть готовы работать с трансгендерными людьми, которые, безусловно, имеют свое право на здоровье наравне с остальными гражданами.

На сегодняшний день дефицит информации и среди медицинского персонала, и среди самих трансгендерных людей формирует серьезный барьер, снижающий доступность любой медицинской помощи в этой популяции. Боясь столкнуться с некорректным обращением в условиях государственной системы здравоохранения, многие трансгендерные люди откладывают поход к врачу, в том числе по вопросам, не связанным с «переходом». С другой стороны, даже толерантные доктора, сталкиваясь с такими пациентами, могут оказаться недостаточно информированы для оказания помощи, поскольку дан-

ная тема не входит в программы образования в медицинских вузах [8].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2017 № 850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола» от 2 февраля 2018 г., получить разрешение на смену гендерного маркера в документах и дальнейшие аффирмативные процедуры возможно по достижении 18 лет, после утверждения диагноза F64.0 комиссией, состоящей из психиатра, сексолога и психолога [9].

В идеале маршрут трансгендерного пациента начинается с комиссии психиатров, которая исключает тяжелые психические расстройства и корректирует сопутствующие коморбидные состояния, после чего пациент обращается к эндокринологам и хирургам. Однако реальная картина может значительно отличаться от формального порядка вещей.

Трансгендерный человек живет с сильной дисфорией и испытывает желание привести внешний облик в соответствие с собственными представлениями о себе. Однако при низком доверии к системе здравоохранения и недостаточной квалификации врачей такие люди имеют ограниченный доступ к медицинской помощи.

Оказавшись в такой ситуации, многие трансгендерные люди прибегают к началу гормонотерапии по собственной инициативе для снижения дисфории. В таком сценарии старт терапии происходит без назначений врача, на основании информации из интернета или советов друзей, из соображений финансовой выгоды, но не безопасности и рациональности. Выбранные для терапии препараты могут приобретаться полужагоально, не иметь надлежащей сертификации и относиться к категории биологически активных добавок (БАД) [10].

Известно, что длительное нерациональное применение препаратов эстрадиола может приводить к гиперкоагуляции и развитию тромбозов [11], отекам [12], повышению пролактина и вторичным аденомам гипофиза [13], спорным остается вопрос о развитии онкологических заболеваний [14], в том числе рака груди [15, 16]. Передозировка препаратами тестостерона, в свою очередь, ассоциирована с повышением гематокрита и тромбозов [17], артериальной гипертензией [18], инсулинорезистентностью [19], акне [20], развитием поликистоза яичников и рака шейки матки [12, 14]. С учетом всего вышесказанного, не вызывает сомнений опасность использования гормональной терапии по собственной инициативе, поскольку отсутствие надлежащего врачебного контроля несет серьезный риск для здоровья молодых работоспособных людей.

Проблема использования маскулинизирующей и феминизирующей ЗГТ по своей инициативе хорошо известна во всем мире, однако исследований, подробно освещающих этот вопрос, немного. В американском исследовании Xavier J. et al. (2000) говорят о том, что 58% из общей выборки трансгендерных пациентов когда-либо применяли гормональные препараты без назначения врача [21], среди них почти 60% трансгендерных женщин (male-to-female, MtF) и 22% трансгендерных мужчин (female-to-male, FtM) [22]. В исследовании, проведенном в Чикаго, 71% MtF сообщили о самостоятельном составлении схемы гормональной терапии, а в Сан-Франциско

29% MtF и 3% FtM сообщили об использовании ЗГТ по собственной инициативе за последние 6 мес [23]. Исследование, куда были включены MtF, проживающие в Нью-Йорке, показало, что 23% принимали терапию, составленную без участия врача [24]. Rotondi N.K. et al. (2013) изучили популяцию трансгендерных лиц в Канаде [8], куда вошли 433 пациента (47,2% MtF, 52,8 FtM), 26,8% из них когда-либо принимали ЗГТ по собственной инициативе. Merham N. et al. (2014) было проведено исследование с целью анализа источников получения гормональных средств трансгендерными лицами в Великобритании. По их данным, 69% пациентов приобретали препараты через Интернет без наличия рецепта, 22% получали рецепты в частных клиниках, 6% – от друзей и только 3% – от своего терапевта (врача общей практики) [10].

В России отсутствуют подобные исследования, и количество медицинской информации о популяции трансгендерных лиц ограничено. При этом растущий запрос на гендерно-аффирмативные процедуры требует изучения проблемы для лучшего понимания, каким образом система здравоохранения может помочь этим пациентам.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить количество трансгендерных пациентов, которые принимают гормональную терапию без назначения врача, а также дать характеристику используемым ими препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ карт пациентов с диагнозом «транссексуализм» (F64.0), обратившихся в «Научный центр персонализированной медицины» (НЦПМ) г. Москвы с января 2014 по апрель 2021 гг. с целью получения медицинской помощи.

Дизайн исследования: ретроспективное описательное исследование одномоментного среза.

Переменные. Были проанализированы общее количество обращений, количество обратившихся пациентов, возраст обращения за аффирмативной помощью, данные анамнеза жизни (возраст осознания трансгендерности, принятия себя трансгендерным человеком, возраст первых шагов по смене пола), данные фармакологического анамнеза (факт приема

феминизирующей или маскулинизирующей гормональной терапии до обращения в клинику, срок приема препаратов, факт обращения к эндокринологам за назначением терапии, препараты и их дозировки на момент обращения в клинику), наличие осложнений на фоне гормональной терапии.

Характеристики группы. Средний возраст обращения составил 26,5 года (от 15 до 65 лет). Для MtF: 28,3 года (от 15 до 65 лет), для FtM: 25,2 года (от 16 до 52 лет). Ощущения себя лицом не своего пола либо отрицание пола, приписанного при рождении, большинство пациентов отмечали с детства: в среднем с 9,5 года (от 2 до 45 лет). Эти цифры не совпадают с классическими представлениями отечественной психиатрии, где возраст осознания обозначен как 3–4 года [25].

Медиана возраста принятия себя трансгендерным человеком приходилась на 18,04 года (от 10 до 64 лет), гораздо позже возраста появления проблем, по мере поступления информации и нарастания ГД (пик которой обычно приходится на пубертат и активные изменения тела). Какие-либо шаги по смене пола реализуются пациентами еще позже, в среднем в 22,5 года (от 12 до 64 лет). Под шагами по смене пола нами подразумевается: каминг-аут перед друзьями, использование соответствующих аксессуаров и одежды, использование в речи желаемых гендерных окончаний и местоимений, выбор имени. Из всех пациентов 64% (n=715) отмечали в течение жизни этапы «переделки себя», а именно попытки жить в социальной роли, соответствующей паспортному полу (табл. 1).

Статистический анализ: проводился в программе Statistica 11.0 с использованием методов описательной статистики.

Этическая экспертиза: исследование одобрено на заседании локального этического комитета при НЦПМ от 14.08.2021, протокол №115.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число обращений

В анализ были включены данные 1117 трансгендерных пациентов: 44,01% (n=515) из них были трансгендерными женщинами (male-to female, MtF), 55,99% (n=630) были трансгендерными мужчинами (female-to-male, FtM).

За указанный временной период отмечен отчетливый рост количества обращений с целью получения справки. Если в 2014 г. мы имели только 77 обращений,

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Вся включенные в исследование (n=1117)	MtF (n=515)	FtM (n=630)
Средний возраст обращения с целью прохождения комиссии, лет	26,5 [15; 65]	28,3 [15; 65]	25,2 [16; 52]
Осознание себя лицом не своего пола, лет	9,5 [2; 45]	10,5 [2; 45]	8,8 [3; 40]
Принятие себя трансгендерным человеком, лет	18,04 [10; 64]	19,5 [10; 64]	16,9 [10; 40]
Первые шаги по смене пола, лет	22,5 [12; 64]	24,2 [13; 64]	21,2 [12; 47]

Примечание. Результаты приведены в виде Me [Min; Max].

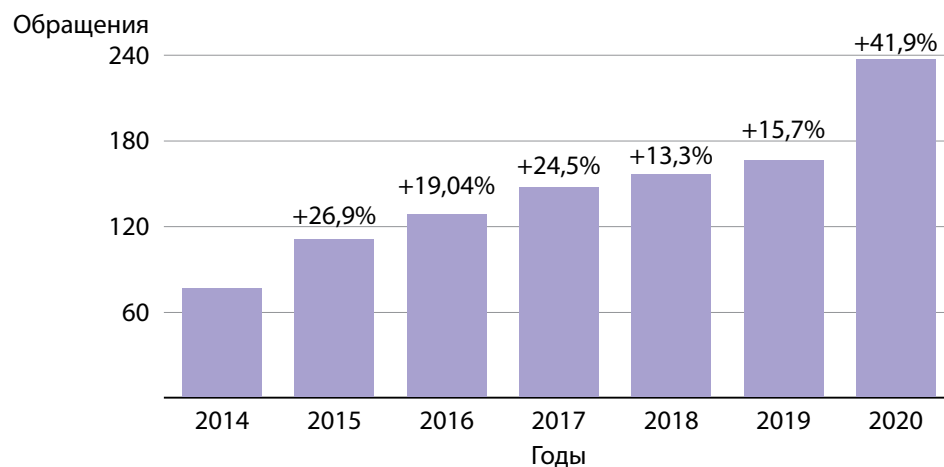


Рисунок 1. Рост числа обращений трансгендерных пациентов по годам.

Примечание. Прирост в % указан относительно предыдущего года.

то в 2020 г. эта цифра достигла 237 человек, что говорит о росте +123,2% за 7 лет. Данные о приросте обращений представлены на рисунке 1. Только за период с января по апрель 2021 г. в клинику обратились 90 пациентов.

Старт гормональной терапии по своей инициативе

При анализе фармакологического анамнеза было выявлено, что среди всех трансгендерных пациентов, обратившихся за получением справки «О половой перерождения» и разрешением на аффирмативные процедуры, **599 человек, или 53,6%**, уже принимали заместительную терапию половыми гормонами желаемого пола (рис. 2). Срок терапии составлял от 1 мес до 20 лет, в основном от 2 до 5 лет.

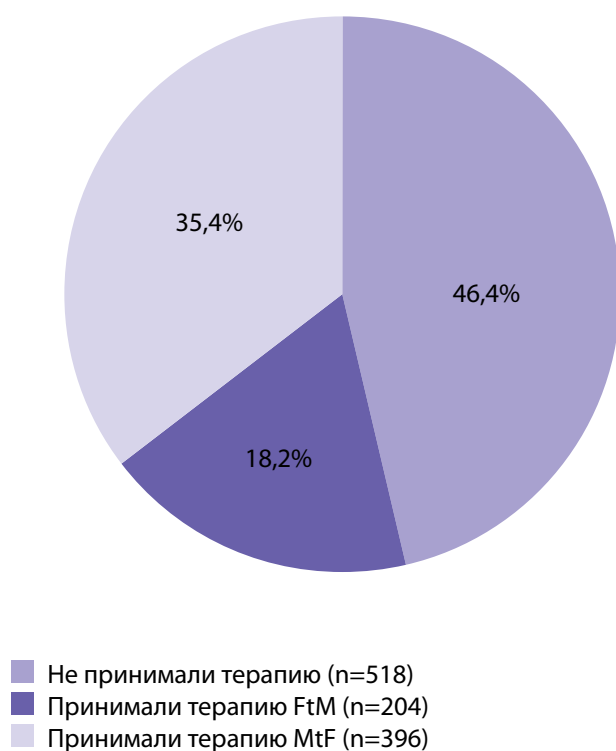


Рисунок 2. Распространенность использования гормональной терапии по собственной инициативе среди трансгендерных людей (n=1117).

Феминизирующая терапия была начата у 396 лиц MtF (76,7% всех транс-женщин). Маскулинизирующая терапия была начата у 204 пациентов FtM (32,3% всех транс-мужчин). Подробные данные представлены на рис. 3.

Длительность гормональной терапии до прохождения комиссии для MtF в среднем составила 2,2 года, а для FtM — 0,7 года.

Среди трансгендерных лиц, начавших принимавших гормональные препараты, до прохождения комиссии к эндокринологу за составлением терапии обращались только 8,6%. Соответственно, у 91,4% схема лечения была составлена по примеру друзей либо на основании неофициальной информации, представленной в интернет-сообществах, на зарубежных и российских сайтах.

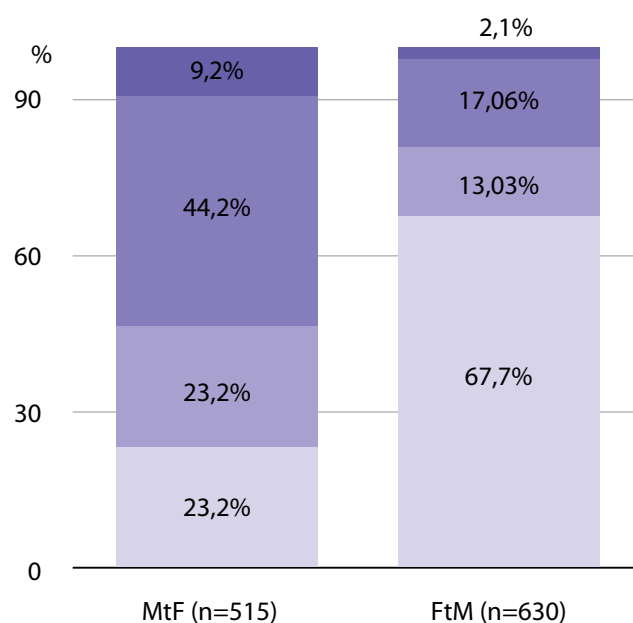


Рисунок 3. Длительность заместительной гормональной терапии (n=1117).

Только 15,4% отметили, что перед стартом лечения по собственной инициативе они ознакомились с «Международными медицинскими стандартами помощи трансгендерным людям» [5], статьями в Pubmed, международными рекомендациями или другими серьезными научными источниками.

Препараты для заместительной гормональной терапии.

В качестве препаратов для **маскулинизирующей** гормональной терапии в группе FtM применялись следующие лекарственные средства:

- смеси коротких эфиров тестостерона (Сустанон, Сустамед, Сустандрол, Омнадрен) в инъекциях использовали 77,4% лиц (n=158). В 91,5% случаев заказ оформлялся через интернет, с сайтов, не требующих предъявления рецептов. В 8,5% случаев препарат «был взят у друзей», режим дозирования в среднем 1 инъекция в 14 дней (от 1 раза в 10 дней до 1 раза в месяц);
- **гель тестостерона** (Андрогель) применялся у 12,3% пациентов (n=19), покупался в аптеках без рецепта, режим дозирования от 0,5 пакетика до 2 в сутки;
- **тестостерона ципионат** в инъекциях использовали 4,9% (n=10). Приобретался через интернет или заказывался из-за границы. Режим дозирования 1 раз в 12–18 дней. Данный препарат не зарегистрирован в РФ, однако имеет большую популярность в США. В сравнении со смесями эфиров тестостерона, ципионат имеет более благоприятный профиль безопасности, так как характеризуется более ровной концентрацией препарата в крови;
- **анаболические препараты** (Данабол, Ретаболин) и спортивные БАДы использовали 5,4% (n=11), что с клинической точки зрения вызывает наибольшие опасения.

Лекарственные средства для **феминизирующей** гормональной терапии представляли значительно более обширный ассортимент. В 97,5% случаев транс-женщины принимали эстрогены:

- наиболее активно использовались таблетированные препараты (86,3%): эстрадиола валерат (Прогинова от 2 до 12 мг в сутки), эстрадиола гемигидрат в комбинации с дидрогестероном (Фемостон 2, 2–4 таблетки в сутки), этинилэстрадиол (Хлоэ, Диане, Модэлль Пьюр, Ригевидон и пр. до 4 таблеток в сутки);
- примерно треть пациенток (36,8%) выбирали гелевые формы (Эстрогель, Дивигель) от адекватного использования вплоть до дозировок, превышающих рекомендованные в 3–4 раза;
- 13,7% применяли инъекционные препараты: эстрадиола валерат (Progynon Depot), эстрадиола ципионат и др.;
- 3,7% использовали БАДы с фитоэстрогенами различных производителей.

Ряд пациенток (9,71%), кроме эстрогенов или комбинированных препаратов, принимали прогестерон — как правило, капсулы американских производителей.

Если препарат, выбранный для феминизирующей гормональной терапии, не содержал ципротерона ацетат, то в схему обычно дополнительно включались антиандрогены, что соответствует международным стандартам:

- 83,7% применяли ципротерона ацетат в таблетках (Андрокур, Ципротерон Тева) в дозе от 5 мг до 100 мг. Инъекции ципротерона использовали 2,3%;

- 17,1% использовали спиронолактон (Верошпирон) от 50 до 200 мг;
- 5,3% выбирали биклутамид от 50 до 150 мг;
- 14,4% принимали финастерид от 1,25 до 10 мг;
- 1,6% с целью снижения уровня тестостерона использовали блокаторы гонадотропин-рилизинг-гормона (Бусерелин) в инъекциях либо в виде интраназального спрея.

Стоит отметить, что схемы феминизирующей терапии характеризовались большим разнообразием, комбинацией нескольких эстрогеновых и нескольких антиандрогенных препаратов, что приводило к полипрагмазии. Немногие из пациенток MtF использовали 1 препарат. Как правило, это были два и более (до 6) веществ, обладающих гормональной активностью.

Осложнения в ходе заместительной гормональной терапии.

Данное исследование являлось ретроспективным, и оценка частоты побочных эффектов на фоне гормональной терапии по собственной инициативе не входила в задачи работы, однако авторы считают необходимым на основе своего клинического опыта обратить внимание на наиболее частые явления, зафиксированные у наших пациентов из описанной выше выборки.

1. **Кожные симптомы у лиц FtM**, как правило, представлены высыпаниями по типу акне, покраснением кожи лица, повышением жирности и/или сухостью кожи. Акне встречалось у 67,8% транс-мужчин на фоне терапии тестостероном, что может требовать совместного ведения с дерматологами. При сравнении групп пациентов, получавших оригинальные препараты смесей эфиров (Омнадрен® Jeffa и Сустанон® Organon) и прочие аналоги (Сустамед, Сустандрол и др.), было выявлено, что частота акне значительно ниже в группе лиц, использующих оригинальные препараты (49,7% против 77,2%). Среди лиц, получавших препарат тестостерона ундеканата, частота акне была достаточно низкой, только 41,1% пациентов имели кожные проявления. Реже всего акне встречалось на фоне Андрогеля® (24,0%) в наиболее легких формах.

2. **Артериальная гипертензия у лиц FtM**. На фоне назначения препаратов тестостерона уровень артериального давления может подниматься на 10–20 мм рт.ст. [18]. В нашей выборке у 25,41% фиксировалось повышение давления свыше 130/80 мм рт.ст. Как правило, такая картина стабилизировалась через 1–2 мес. У 9,5% лиц возникла потребность в назначении антигипертензивных препаратов.

3. **Выпадение волос, андрогенная алопеция у лиц FtM** — проблема, связанная с избыточным переходом общего тестостерона в дегидротестостерон. Данные симптомы зафиксированы нами у 16,3% трансгендерных мужчин. Развивается, как правило, после 5 лет терапии, зависит от генетической предрасположенности и более характерна для лиц, получающих смеси эфиров тестостерона.

4. **Низкое либидо, нехватка сил и общая слабость у лиц MtF**. Многие транс-женщины испытывают иррациональную психологическую тревогу в отношении своего уровня тестостерона, что приводит к самоназначению высоких доз антиандрогенных препаратов. На фоне гипоандрогении такие пациентки часто отмечают общую и мышечную слабость, сонливость, снижение

концентрации внимания, снижение либидо, апатию и депрессию. В исследованной нами группе 31,7% трансгендерных женщин, получавших ЗГТ, отмечали симптомы астении. По последним данным американских авторов, предпочтение в феминизирующей терапии должно отдаваться ципротерона ацетату в небольших дозах — 12,5–5,0 мг в день [26].

5. *Гиперпролактинемия и галакторея у лиц MtF.* Чаще всего развивается на фоне высоких доз эстрогенсодержащих препаратов и антиандроенов [16]. Гиперпролактинемия зафиксирована у 52,5% пациенток на феминизирующей ЗГТ. Уровень пролактина, как правило, снижается на фоне уменьшения дозировок препаратов, зачастую требует добавления к терапии каберголина (47,2% случаев). При этом рядом авторов считается допустимой умеренная гиперпролактинемия в период активного формирования груди [27].

6. *Тромбозы у лиц MtF.* В анамнезе зафиксировано 2 случая тромбозов вен нижних конечностей, потребовавших госпитализации. Один случай произошел на фоне приема препарата этинилэстрадиола, другой — на фоне комбинации этинилэстрадиола и эстрадиола валерата.

7. *Рак шейки матки у FtM.* Два случая развития, оба на первом году терапии. Один из случаев — на фоне инфекции вируса папилломы человека онкогенного типа.

ДИСКУССИЯ

ГД и трансгендерность не являются прихотью человека, а представляют серьезную медицинскую проблему [1]. Наш клинический опыт общения с этими людьми подтверждает данную позицию. Обеспечение доступности и инклюзивности медицинской помощи трансгендерным лицам имеет важное значение для поддержания благополучия, здоровья, трудоспособности и социальной активности этой немаленькой популяции [28].

На сегодняшний день в РФ нет установленного порядка оказания медицинской помощи трансгендерным людям, однако именно эндокринологи зачастую оказывают первыми специалистами, к которым обращаются эти пациенты за консультацией с целью составления ЗГТ, коррекции дозы гормональных препаратов, скрининга на предмет развития осложнений. Тем не менее любой врач может столкнуться в своей практике с такими людьми.

Хотя на сегодняшний день в России программа медицинских вузов не подразумевает изучение вопросов трансгендерного здоровья, при участии А.Ю. Бабенко и Д.Д. Исаева были переведены на русский язык «Международные медицинские стандарты помощи трансгендерным людям» 7-го пересмотра [5], которые позволяют получить базовые знания по данному вопросу.

Дефицит знаний отмечают врачи многих стран. К примеру, в работе Johnston C.D. et al. (2017) в ходе опроса студентов было выявлено, что 97% отметили важным приобретение навыков медицинской помощи для трансгендерных пациентов, только 45% имели какие-либо знания в этом вопросе. В исследовании Shires D.A. et al. (2018), куда вошли врачи общей практики, 85,7% респондентов выразили готовность оказывать помощь трансгендерным пациентам, но 48% отмечали препятствия, связанные с низкой компетентностью

и недостаточной подготовкой, еще 31% сообщили, что не чувствуют себя достаточно уверенными для оказания рутинной медицинской помощи трансгендерным пациентам [29].

Полученные нами данные о частоте применения ЗГТ по собственной инициативе среди российских трансгендерных лиц сопоставимы с цифрами зарубежных коллег [10, 12, 22, 23]. В отдельных регионах США цифры ниже, вероятно, за счет лучшей организации медицинской помощи этой категории пациентов [24]. Аналогичные результаты получены о более частом применении гормональных средств лицами MtF.

Наше исследование — первая российская работа по изучению данного вопроса, а также охватывает значимо большую выборку трансгендерных людей в сравнении с иностранными публикациями. Зарубежными коллегами также не было детально изучено, какие препараты используются трансгендерными людьми по собственной инициативе.

Ограничениями работы является то, что мы анализировали данные ретроспективно и только среди пациентов, обратившихся в частный медицинский центр. Таким образом, это были люди с определенным уровнем достатка и мотивации для прохождения гендерно-аффирмативных процедур. Истинное число людей, использующих гормональную терапию с целью маскулинизации или феминизации без назначений врача, может быть значительно выше.

В нашей выборке подавляющее большинство трансгендерных пациентов на момент обращения в НЦПМ уже жили в состоянии дисфории достаточно длительно. Решение совершить «переход» не принималось спонтанно, а постепенно формировалось в течение нескольких лет. Из всей группы 86,96% на момент обращения уже жили в социальной роли желаемого гендера от полугода до 30 лет.

Имеющийся перевес транс-женщин над транс-мужчинами, начавших прием ЗГТ без назначения врача, объясняется доступностью препаратов эстрогенов и антиандроенов, которые возможно приобрести без рецепта, тогда как инъекционные препараты тестостерона отпускаются строго по рецептам формы 148-1/е-88. Подобную картину описывают и зарубежные коллеги.

Невозможность купить препараты официальным путем приводит к использованию нелегальных препаратов. Опасения вызывают применение БАДов, использование инъекционных форм незарегистрированных ЛС, не имеющих соответствующей сертификации и доказательной базы.

Отдельное внимание хочется уделить тому, что в интернете возможно приобрести форму выпуска смесей эфиров тестостерона во флаконах по 10 мл. Считая это более экономичным, ряд пациентов используют такие флаконы как многоразовые, вводя по 1 мл на одну инъекцию до 10 раз, при этом не заботясь о герметичности хранения и возможном снижении активности действующего вещества.

Решением данной проблемы могли бы быть повышение уровня знаний врачей и пациентов для формирования доверительной среды и продуктивного взаимодействия между терапевтами, эндокринологами и трансгендерными людьми, а также организация

консультативных центров в рамках государственных медицинских учреждений.

К сожалению, основная глобальная проблема — это серьезный дефицит качественных длительных исследований по влиянию ЗГТ на состояние здоровья [1, 12, 29]. К примеру, среди специалистов нет единого мнения о предпочтительных дозах гормональных препаратов, объемах оперативного лечения и постоперационной коррекции терапии. Не меньшего внимания заслуживают такие моменты, как степень удовлетворенности аффирмативными процедурами и случаи «обратного перехода». Трансгендерное здоровье — это большое научное и практическое поле, нуждающееся в изучении, понимании и формировании клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1) С каждым годом запрос на гендерно-аффирмативную медицинскую помощь среди трансгендерных лиц в России повышается.

2) Подавляющее большинство трансгендерных пациентов на момент обращения в НЦПМ с целью прохождения комиссии жили в состоянии дисфории достаточно длительно. Решение совершить «переход» никогда не принималось спонтанно, а постепенно формировалось в течение нескольких лет. Из всей группы 86,96% на момент обращения уже жили в социальной роли желаемого гендера.

3) На сегодняшний день значительная часть трансгендерных людей начинают применять ЗГТ по собственной

инициативе, без контроля врачей. На момент обращения за медицинской помощью половина трансгендерных людей (53,6%) уже принимали гормональные препараты, чаще транс-женщины (76,7%), реже — транс-мужчины (32,3%). К эндокринологам за назначением терапии при этом обращались только 8,6% пациентов.

4) Многие пациенты применяют нелегализованные средства, используют нерациональные схемы и комбинации, зачастую встречается передозировка.

5) Решением данной проблемы могли бы быть повышение уровня знаний врачей и пациентов для формирования доверительной среды и продуктивного взаимодействия между терапевтами, эндокринологами и трансгендерными людьми, а также организация консультативных центров в рамках государственных медицинских учреждений.

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. Макарова Е.В. — сбор данных, написание текста статьи; Соловьева Н.В. — концепция исследования, сбор материала; Кременицкая С.А. — сбор материала, обработка данных. 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. Nolan IT, Kuhner CJ, Dy GW. Demographic and temporal trends in transgender identities and gender confirming surgery. *Transl Androl Urol*. 2019;8(3):184-190. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2019.04.09>
2. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Вилянов В.Б., и др. Социально-демографический портрет транссексуальных пациентов в России // *Медицинский совет*. — 2019. — №6. — С. 148-153. [Solov'eva NV, Makarova EV, Vil'yanov VB, et al. Socio-demographic portrait of transsexual patients in Russia. *Medical Council*. 2019;6:148-153. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-148-153>
3. Meerwijk EL, Sevelius JM. Transgender Population Size in the United States: A Meta-Regression of Population-Based Probability Samples. *Am. J. Public Health*. 2017;107:e1-e8. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303578>
4. The Gender Identity Research and Education Society [Internet]. [cited: 13 May 2018]; Available from: <http://www.gires.org.uk/wp-content/uploads/2014/10/Prevalence2011.pdf>
5. *Международные медицинские стандарты помощи трансгендерным людям* / Под ред. А.Ю. Бабенко, Д.Д. Исаева. 3-е изд. — СПб.: ИГ «Т-Действие», 2018. — 260 с. [Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. World Professional Association for Transgender Health, 2018. 260 p. (In Russ.)].
6. Tanis J. The power of 41%: A glimpse into the life of a statistic. *American Journal of Orthopsychiatry*. 2016;86(4):373-377. doi: <https://doi.org/10.1037/ort0000200>
7. Beek TF, Cohen-Kettenis PT, Kreukels BP. Gender incongruence/ gender dysphoria and its classification history. *Int Rev Psychiatry*. 2016;28(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.3109/09540261.2015.1091293>
8. Rotondi NK, Bauer GR, Scanlon K, et al. Nonprescribed hormone use and self-performed surgeries: «do-it-yourself» transitions in transgender communities in Ontario, Canada. *Am J Public Health*. 2013;103(10):1830-1836. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301348>
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.10.2017 г. №850н «Об утверждении формы и порядка выдачи медицинской организацией документа об изменении пола» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 23, 2017 No. 850n «On approval of the form and procedure for issuing a document on gender reassignment by a medical organization» (In Russ.)].
10. Mepham N, Bouman WP, Arcelus J, et al. People with gender dysphoria who self-prescribe cross-sex hormones: prevalence, sources, and side effects knowledge. *J Sex Med*. 2014;11(12):2995-3001. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12691>
11. Shatzel JJ, Connelly KJ, DeLoughery TG. Thrombotic issues in transgender medicine: A review. *Am J Hematol*. 2017;92(2):204-208. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24593>
12. Unger CA. Hormone therapy for transgender patients. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):877-884. doi: <https://doi.org/10.21037/tau.2016.09.04>
13. Dekker MJ, Wierckx K, Van Caenegem E, et al. A European Network for the Investigation of Gender Incongruence: Endocrine Part. *J Sex Med*. 2016;13(6):994-999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.03.371>
14. Wierckx K, Mueller S, Weyers S, et al. Long-term evaluation of cross-sex hormone treatment in transsexual persons. *J Sex Med*. 2012;9(10):2641-2651. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02876.x>
15. Wierckx K, Van Caenegem E, Schreiner T, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med*. 2014;11(8):1999-2011. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12571>
16. Nolan BJ, Cheung AS. Relationship Between Serum Estradiol Concentrations and Clinical Outcomes in Transgender Individuals Undergoing Feminizing Hormone Therapy: A Narrative Review. *Transgend Health*. 2021;6(3):125-131. doi: <https://doi.org/10.1089/trgh.2020.0077>

17. Antun A, Zhang Q, Bhasin S, et al. Longitudinal Changes in Hematologic Parameters Among Transgender People Receiving Hormone Therapy. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):bvaa119. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvaa119>
18. Connelly PJ, Marie Freel E, Perry C, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. *Hypertension*. 2019;74(6):1266-1274. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13080>
19. Shadid S, Abosi-Appeadu K, De Maertelaere AS, et al. Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy on Insulin Sensitivity and Incretin Responses in Transgender People. *Diabetes Care*. 2020;43(2):411-417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1061>
20. Wierckx K, Van de Peer F, Verhaeghe E, et al. Short- and Long-Term Clinical Skin Effects of Testosterone Treatment in Trans Men. *J Sex Med*. 2014;11(1):222-229. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.12366>
21. Xavier J. *Final Report of the Washington Transgender Needs Assessment Survey*. Washington, DC: Administration for HIV and AIDS, Government of the District of Columbia; 2000.
22. Xavier J, Honnold JA, Bradford J. *The Health, Health-Related Needs, and Lifecourse Experiences of Transgender Virginians: Virginia Transgender Health Initiative Study Statewide Survey Report*. Richmond, VA: Virginia Department of Health, Division of Disease Prevention through the Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
23. Clements-Nolle K, Marx R, Guzman R, Katz M. HIV prevalence, risk behaviors, health care use, and mental health status of transgender persons: implications for public health intervention. *Am J Public Health*. 2001;91(6):915-921. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.91.6.915>
24. Sanchez NF, Sanchez JP, Danoff A. Health Care Utilization, Barriers to Care, and Hormone Usage Among Male-to-Female Transgender Persons in New York City. *Am J Public Health*. 2009;99(4):713-719. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.132035>
25. Краснов В.Я., Гуревич И.Я. *Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств*. М.: Моск. НИИ психиатрии Минздрава России, 1999. 224 с. [Krasnov VYa, Gurevich IYa. *Klinicheskoe rukovodstvo: modeli diagnostiki i lecheniya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv*. Moscow: Mosk. NII psikiatrii Minzdrava Rossii, 1999. 224 p. (In Russ.)].
26. Kuipers SME, Wiepjes CM, Conemans EB, et al. Toward a Lowest Effective Dose of Cyproterone Acetate in Trans Women: Results From the ENIGI Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e3936-e3945. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab427>
27. Nota NM, Dekker MJH, Klaver M, et al. Prolactin levels during short- and long-term cross-sex hormone treatment: an observational study in transgender persons. *Andrologia*. 2017;49(6):e12666. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12666>
28. Paz-Otero M, Becerra-Fernández A, Pérez-López G, et al. A 2020 Review of Mental Health Comorbidity in Gender Dysphoric and Gender Non-Conforming People. *J Psychiatry Treat Res*. 2021;3(1):44-55. doi: <https://doi.org/10.36959/784/425>
29. Player M, Jones A. Compulsory Transgender Health Education: The Time Has Come. *Fam Med*. 2020; 52(6): 395-397. doi: <https://doi.org/10.22454/FamMed.2020.647521>

Рукопись получена: 21.08.2021. Одобрена к публикации: 18.11.2021. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

* **Макарова Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Makarova, PhD]; адрес: Россия, 105082, г. Москва, ул. Большая Почтовая, д. 20, стр. 3, пом. 3–17 [address: Bolshaya Pochtovaya st., 20, building 3, rooms 3–17, 105082 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>; SPIN-код: 1305-6152; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Соловьева Надежда Валентиновна [Nadezhda V. Solovieva]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2965-9127>; SPIN-код: 2345-2467; e-mail: drsnv@yandex.ru

Кременицкая Светлана Анатольевна [Svetlana A. Kremenitskaya]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0047-0291>; SPIN-код: 7370-2385; e-mail: kremenickaya@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Макарова Е.В., Соловьева Н.В., Кременицкая С.А. Проблема применения гормональной терапии, направленной на коррекцию пола, трансгендерными лицами по собственной инициативе // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 40-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12806>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makarova EV, Solovieva NV, Kremenitskaya SA. The problem of the use of hormonal therapy aimed for sex correction by transgender persons on their own initiative. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):40-47. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12806>

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К КОРРЕКЦИИ ГОЛОСА ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)



© С.В. Старостина, Я.А. Стаценко*, В.М. Свистушкин

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

Дисфония — симптом множества эндокринных патологий. Охриплость, огрубение голоса, снижение его высоты, сужение диапазона, утомляемость — характерные жалобы при гипотиреозе, обусловленные увеличением количества полисахаридов и накоплением жидкости в собственной пластинке голосовых складок.

Избыток соматотропного гормона вызывает гиперпродукцию инсулиноподобного фактора роста-1, что приводит к аномалиям черепно-лицевой области и пролиферации тканей верхних дыхательных путей, в том числе утолщению хрящей гортани, голосовых складок и снижению высоты голоса. Гипергликемия, изменение баланса жидкости и электролитов при сахарном диабете могут косвенно влиять на голос: ксеростомия затрудняет фонацию в связи с нарушением увлажнения слизистой оболочки гортани, а диабетическая нейропатия нередко нарушает работу мышц гортани, участвующих в голосообразовании.

Изменение голоса наблюдается не только при эндокринных нарушениях, но и во время полового созревания, фаз менструального цикла, в период менопаузы. Ларингеальные структуры модифицируются под влиянием гормонов и подвергаются внешним воздействиям, что в целом изменяет высоту и интенсивность голоса, тембр и резонанс, артикуляционные и просодические характеристики.

Представленный обзор направлен на обобщение и систематизацию данных литературы, касающихся изменений голоса при ряде физиологических и патологических состояний у пациентов различных возрастных групп и пола. Показаны возможности мультидисциплинарного подхода к рациональной коррекции голоса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гортань; эндокринопатия; голос.

OPTIMIZATION OF AN INTEGRATED APPROACH TO VOICE CORRECTION FOR ENDOCRINOPATHIES (ANALYTICAL REVIEW)

© Svetlana V. Starostina, Yaroslava A. Statsenko*, Valeriy M. Svistushkin

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

Dysphonia is a symptom of many endocrine pathologies. Hoarseness, voice fatigue, decrease of the voice pitch, reduce of the range are typical complaints for hypothyroidism, caused by an increased amount of polysaccharides and accumulation of fluid in the lamina propria of the vocal folds.

An excess of growth hormone causes an overproduction of insulin-like growth factor-1, which leads to abnormalities in the craniofacial region and proliferation of the upper respiratory tract tissues, including thickening of the laryngeal cartilages, vocal folds and decreasing of the voice pitch. Hyperglycemia, changes in the balance of fluid and electrolytes in diabetes mellitus can indirectly affect the voice: xerostomia complicates phonation due to impaired hydration of the laryngeal mucosa, diabetic neuropathy often disrupts the work of the laryngeal muscles involved in voice formation.

Voice changes are observed not only in endocrine disorders, but also during puberty, the phases of the menstrual cycle and during menopause. Laryngeal structures are modified under the influence of hormones and external factors, which generally changes pitch and intensity of the voice, timbre and resonance, articulation and prosodic characteristics.

The purpose of this review is to summarize and systematize data on physiological and pathological voice changes in patients of different age groups and sex. The possibilities of a multidisciplinary approach to rational voice correction are demonstrated.

KEYWORDS: larynx; endocrinopathy; voice.

ВВЕДЕНИЕ

Голос является вторичным, но очень важным половым признаком. На протяжении всей жизни голосовой аппарат человека модифицируется под воздействием гормонов. Изменение голоса наблюдается не только при эндокринных нарушениях, в том числе социально значимых, таких как новообразования щитовидной же-

лезы, сахарный диабет, но и во время полового созревания, фаз менструального цикла, в период менопаузы и при ряде других физиологических и патологических состояний. Несмотря на то что дисфония редко является первой и основной жалобой при эндокринных нарушениях, а инволюционные изменения голоса воспринимаются населением как возрастная норма, стоит уделить

пристальное внимание данному вопросу, так как на современном этапе развития медицины целью лечения пациента является не только восстановление и поддержание здоровья, но также повышение качества жизни.

Цель данного исследования — оценить нарушения голоса при эндокринопатиях, возможности различных методов коррекции голоса по данным литературы, что поможет врачу и пациенту выбрать наиболее рациональный подход к решению проблемы.

Поиск литературы проводили в отечественных (CyberLeninka, Академия Google) и международных (PubMed) базах данных на русском и английском языках. Приоритетными были источники с 2016 по 2021 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы использовались и более ранние данные.

Эндокринопатии и голос

Влияние эндокринной системы на голосовой аппарат было отмечено уже в эпоху средневековья, когда в Центральной Азии и в европейских странах была распространена практика кастрации юных певцов с исключительно хорошими голосами. Операция оберегала голосовой аппарат от изменений в ходе полового созревания, что продлевало профессиональную жизнь певца [1].

На сегодняшний день связь изменений голоса и гормонального влияния на голосовой аппарат очевидна. Ряд исследований доказывает наличие рецепторов к половым и тиреоидным гормонам на голосовых складках и прочих структурах гортани [2, 3]. J. Abitbol и соавт. (1989) отметили, что мазки с шейки матки и гортани, окрашенные с целью выявления рецепторов к эстрогену во время фаз менструального цикла, микроскопически неразличимы [4]. Ларингеальные структуры модифицируются под влиянием и других гормонов, а также подвергаются внешним воздействиям, что в целом изменяет ряд характеристик голоса. Среди них — высота голоса, сила, тембр, резонанс, артикуляционные и просодические характеристики. Для акустических параметров голоса характерны гендерные различия. Определяющая величина — основная частота (F0), соответствующая числу колебаний голосовых складок в секунду (Гц), воспринимается как высота голоса. Голосовые складки у женщин короткие, тонкие, отличаются выраженным натяжением, что приводит к быстрому их колебанию и более высокому голосу по сравнению с мужчинами. Для женщин также характерен отличительный резонанс за счет короткого голосового тракта [1].

Для обозначения нарушений голоса различной этиологии используют два термина: «дисфония» и «афония». Дисфония — это расстройство голоса, а афония — полная утрата звучного голоса при сохранении шепота. Нормальный же голос должен быть приятным на слух, достаточно громким, обладать соответствующим рото-носовым резонансом, высота основного тона должна соответствовать возрасту и полу человека; темп речи должен быть таким, чтобы не нарушались выше приведенные основные субъективные характеристики голоса. Гортань является гормонозависимым органом, особенно чувствительно реагирующим на изменения уровня половых и тиреоидных гормонов [5].

Охриплость, огрубение голоса, снижение его высоты, сужение диапазона, утомляемость — характерные

жалобы при гипотиреозе, обусловленные увеличением количества полисахаридов и накоплением жидкости в собственной пластинке голосовых складок, отеком перстнещитовидной мышцы и блуждающего нерва, парезом голосовых складок вследствие компрессии возвратного нерва увеличенной щитовидной железой. Данные симптомы прогрессируют медленно и нередко остаются незамеченными самим пациентом. Голос полностью восстанавливается в течение 3–6 мес после достижения эутиреоза и уменьшения объема щитовидной железы в результате рациональной гормональной терапии или после восстановления подвижности гортани.

В литературе встречаются клинические случаи с дисфонией и дизартрией в качестве ведущего симптома гипотиреоза. Пациентка Kawther T. El-Shafie с дизартрией в качестве основной жалобы, а также эпизодами дисфонии, дисфагии, храпа и апноэ во сне отметила быстрый регресс названных симптомов на фоне приема левотироксина [6]. C. Stöllberger и соавт. [7] описали пациента с гипотиреозом, предъявлявшим жалобы на нарушение голоса и речи. Вероятно, характерные для выраженного гипотиреоза снижение тонуса мышц голосового и речевого аппарата, макроглоссия и нарушение речевого дыхания проявились в виде нечеткости речи и гнусавости голоса. В анамнезе пациента дизартрии предшествовал синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), основной фактор риска развития которого — избыточная масса тела. Ожирение, как эндокринное заболевание, влияет на дыхание различными механизмами, включая местные изменения в структуре верхних дыхательных путей (измененная геометрия) или функции (увеличенный коллапс), а также за счет повышения внутрибрюшного давления (висцеральное ожирение). Литературные данные показывают, что у пациентов с СОАС без ожирения имеется избыточное депонирование жира в верхних дыхательных путях по сравнению с лицами без СОАС [8]. Жалобы на храп, сухость во рту по утрам из-за дыхания открытым ртом и изменение голоса (охриплость) весьма характерны для пациентов с выраженным ожирением и СОАС [9].

Дисфония может быть обусловлена непосредственным (механическим) воздействием на гортань увеличенной щитовидной железы (ЩЖ) либо повреждением структур гортани в случае инфильтративного процесса при злокачественном новообразовании (ЗНО) ЩЖ. К значительному увеличению объема железы могут приводить различные заболевания: узловой/многоузловой зоб, аутоиммунные процессы ЩЖ (тиреоидиты, болезнь Грейвса), кисты органа. Инфильтрирующие окружающие ткани карцинома ЩЖ, зоб либо единичные крупные образования, локализующиеся перед трахеей, могут проявляться голосовыми компрессионными симптомами, а также дисфагией и одышкой. При успешном хирургическом лечении без повреждения окружающих структур у 85% пациентов компрессионные симптомы исчезают [10].

Хирургия ЩЖ и околощитовидных желез (ОЩЖ) связана с риском постоянного или преходящего повреждения возвратного нерва, последующего пареза гортани и дисфонии. Последняя может наблюдаться и у пациентов без повреждения возвратного нерва, в связи с отеком или повреждением мышц гортани, постинтубационными

травмами, ларинготрахеальной фиксацией и другими причинами [10]. Нарушение подвижности голосовых складок представляется симптомокомплексом стойких (паралич) или преходящих (парез) нарушений вследствие:

- непосредственного повреждения/пересечения ветвей возвратного нерва;
- развития в послеоперационном периоде местного процесса, влияющего на голосовой аппарат гортани — локального отека, постинтубационных травм, возможных воспалительных процессов гортани и других причин, включая посттиреоидэктомический синдром;
- послеоперационными осложнениями, проявляющимися системными нарушениями, например, кальций-фосфорного обмена при послеоперационном гипопаратиреозе.

При односторонних парезах гортани и находящейся в интермедианной или парамедианной, реже в латеральной позиции, голосовой складке наблюдаются стойкие нарушения фонаторной функции — охриплость, битональность или полная потеря голоса. При двустороннем парезе пациентов больше беспокоит нарушение дыхания в виде инспираторной одышки и инспираторного стридора; голос же может быть звучным при срединном положении голосовых складок, охриплость характерна для пара- и интермедианного положения парализованных голосовых складок.

Прогнозируя риск повреждения ветвей гортанного нерва при хирургии ЩЖ или ОЩЖ, важно помнить о весьма вариабельной частоте возникновения осложнений в зависимости от причин и объема выполняемого оперативного вмешательства. Парез возвратного нерва и дисфония наиболее ожидаемы после оперативных вмешательств в объеме субтотальной или тотальной тиреоидэктомии, особенно дополненной лимфодиссекцией. В течение последних 10 лет наблюдается тенденция к снижению частоты хирургических осложнений при лечении заболеваний ЩЖ. В исследовании R. Bellantone и соавт., включавшем 526 пациентов после тотальной тиреоидэктомии, частота стойкого паралича возвратного нерва и стойкой гипокальциемии составила 0,4 и 3,4% соответственно [11].

Послеоперационный гипопаратиреоз — основное осложнение после операций по поводу заболеваний ЩЖ или ОЩЖ с развитием стойкого или рецидивирующего спазма голосовых связок из-за выраженного снижения уровня сывороточного кальция, вплоть до развития гипокальциемического криза. Это состояние может быть пропущено вследствие недостаточного контроля за уровнями кальция (общего и ионизированного) и паратиреоидного гормона (ПТГ) как в послеоперационном периоде, так и в более поздние сроки. Как показало исследование S.Viana Baptista и соавт. [12], субъективное и объективное исследования функций гортани в предоперационном периоде целесообразны для оценки динамики основного заболевания и послеоперационных осложнений, ранней реабилитации и дифференциального диагноза с заболеваниями, напрямую не связанными с эндокринопатией. Авторы призывают не концентрироваться только лишь на анатомии и сохранении функции возвратного нерва. По результатам исследования

у большинства пациентов в той или иной степени были жалобы на изменение качества голоса или выявлены бессимптомные функциональные, реже органические изменения гортани в предоперационном периоде (утвердительные ответы на прямые вопросы о дисфонии — 16,7%; нарушения по опроснику Voice Handicap Index (VHI) легкой степени — 95,5%, средней степени — 4,9%; по шкале GRBAS (G = grade, R = roughness, B = breathiness, A = asthenia, and S = strain) более 1 — 35,8%; стробоскопия, отличающаяся от нормы, — 59,6%) при отсутствии нарушения подвижности гортани, что, вероятно, связано с медленным развитием патологии ЩЖ и адаптацией пациента к голосовым симптомам и/или наличием сопутствующей патологии гортани. При проведении предоперационной оценки голоса можно выявить ятрогенное повреждение или обострение имеющегося ранее заболевания в послеоперационном периоде [12]. По данным D. Bartsch et al. на этапе предоперационной ларингоскопии из 12 578 пациентов с доброкачественным образованием ЩЖ у 116 выявлен односторонний парез гортани, у 4 — двусторонний [13].

Отечественными клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, руководствами иностранных профессиональных сообществ (American Thyroid Association, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery) рекомендуется осмотр голосовых складок у пациентов перед оперативным вмешательством на ЩЖ. Частота предоперационного пареза или паралича гортани у пациентов с доброкачественным заболеванием ЩЖ при предоперационной ларингоскопии колеблется от 0 до 3,5 и до 8 у пациентов с раком ЩЖ (10–15% случаев рака ЩЖ проявляются экстратиреоидным распространением) [14]. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery в клинических рекомендациях по улучшению голоса после операций на ЩЖ настоятельно рекомендуется направлять пациентов к ларингологу, если симптомы сохраняются от 2 нед до 2 мес [15]. Прогноз и эффективность консервативного лечения напрямую зависят от сроков начала последнего, динамического контроля дыхательной и голосовой функции в послеоперационном периоде. Схема лечения при травматическом парезе гортани включает парентеральное введение глюкокортикостероидов, ангиопротекторов, витаминов группы В и антихолинэстеразных препаратов [14,15]. Степень стенозирования просвета гортани и, соответственно, тяжести состояния больного определяется при общем осмотре и проведении общеклинического обследования. При двустороннем парезе гортани нарушается дыхательная функция с развитием стеноза, неподвижные голосовые складки чаще находятся в срединном (дисфония отсутствует) или парамедианном положении, при котором несмыкание голосовых отростков черпаловидных хрящей 1–2 мм не вызывает значимых для пациента нарушений голоса. При одностороннем парезе дисфония проявляется при парамедианном, интермедианном или латеральном положении неподвижной складки. Кроме того, отмечен посттиреоидэктомический синдром, причины которого еще необходимо изучать, когда жалобы на изменение голоса и чувство кома в горле возникают в послеоперационном периоде без повреждения

возвратного нерва и при нормальных показателях объективного исследования (ларингоскопия, акустический анализ, электромиография). Вероятно, при отсутствии каких-либо повреждений переходящие голосовые симптомы связаны с нормальным процессом заживления: функциональный компонент связан с местной болью и эмоциональной реакцией на операцию. Стойкие изменения голоса чаще наблюдались у пожилых женщин при тиреоидэктомии [10].

В исследовании L. Junuzović-Žunić и соавт. было выявлено достоверное различие до и после лечения гипотиреоза по акустическим параметрам и параметрам восприятия (шкала GRBAS), в отношении гипертиреоза — только максимальное время фонации имело значимую разницу и параметры восприятия [16].

При акромегалии — тяжелом системном, медленно прогрессирующем, нейроэндокринном заболевании — изменения голоса являются далеко не ведущими и проявляются не сразу. Высота формантных частот зависит от строения и размеров голосового тракта, языка и костей лицевого скелета. Хронический избыток соматотропного гормона у лиц с законченным физиологическим ростом опосредованно, через гиперпродукцию инсулиноподобного фактора роста-1, приводит к системным патологическим изменениям, среди которых основными являются диспропорциональный перистальтический рост костей, хрящей, мягких тканей и внутренних органов, также нарушения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой и легочной систем, работы других периферических эндокринных желез. Костные изменения черепно-лицевой области, увеличение объема верхнечелюстных пазух, пролиферация тканей верхних дыхательных путей, в том числе утолщение хрящей гортани и голосовых складок, соответствующим образом отражаются на голосовой функции в виде снижения высоты голоса, охриплости. При данной патологии также велика вероятность кальцификации и дислокации черпаловидных хрящей, ведущих к дисфонии [17]. Сочетание особенностей внешнего вида больного с рядом клинических проявлений дают основание заподозрить у пациента акромегалию. Но несмотря на то что акромегалия характеризуется выраженной симптоматикой, эти изменения нарастают постепенно, и для их проявления могут потребоваться годы. Поэтому при медленно прогрессирующем развитии акромегалии изменение характеристик голоса зачастую не отмечается ни самим пациентом, ни его родственниками. По данным исследования L.C. Wolters и соавт., лечение акромегалии (адъювантное консервативное + хирургическое или консервативное, при противопоказаниях к хирургическому) приводит к снижению баллов физиологического и физического компонентов опросника VHI, особенно в течение первого года лечения, причем физиологический компонент снижается больше у мужчин. Общий балл VHI также снизился, но статистически не значимо. Отмечалось уменьшение отека и гипертрофии слизистой оболочки при видеоларингостробоскопии, однако объективные параметры голоса остались неизменными: это объяснялось авторами возможной недостаточной чувствительностью аппаратуры при небольшом сдвиге параметров, компенсаторными изменениями, которые могли повлиять на восприятие голоса, и адаптацией пациентов к соб-

ственному голосу. Нужно учитывать, что средние значения, по данным опросника VHI, и до лечения находились в пределах нормальных значений, F0 — на нижней границе нормального диапазона [17].

При дефиците соматотропного гормона, в связи с малыми размерами голосового тракта, характерны более высокие значения формантных частот и длительное подержание препубертатных акустических параметров голоса [1].

У девочек и женщин с синдромом Шерешевского–Тернера отмечается более высокий голос в связи с меньшими размерами гортани и частичной андрогенной недостаточностью, также характерным является носовой оттенок голоса, обусловленный строением речевого аппарата — высокое «готическое небо». Адекватная терапия препаратами гормона роста и половыми стероидами снижает частоту голоса и увеличивает его глубину [1].

С позиций синдрома гипогонадизма дисфонии делятся на характерные для первичного (пре- и постпубертатный гипогонадизм) и вторичного. Повышение уровня пролактина на фоне аденомы гипофиза, подавляющего секрецию лютеинизирующего гормона, — одна из причин вторичного гипогонадизма, клиническим проявлением которого у женщин является аменорея или дисменорея, поэтому возможны симптомы дисфонии, подобные менопаузальным физиологическим изменениям (описание которых подробнее представлено далее). Для мужчин характерно снижение силы и диапазона голоса, высота чаще неизменна. Также сила мужского голоса снижается при уменьшении уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона [18]. Частным примером может быть и синдром гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом, особенно на фоне ожирения [19]. Однако, судя по изученным литературным источникам, жалобы на изменение голоса не являются значимыми в данных клинических ситуациях.

В рамках синдрома гиперандрогении описаны изменения голоса при избытке половых гормонов — синдроме поликистозных яичников (СПЯ), врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН).

ВДКН характеризуется избыточным образованием андрогенов, что, вызывая вирилизацию голосового аппарата, может снизить F0 у женщин. Сходные изменения выявляются при повышении адренокортикотропного гормона на фоне аденомы гипофиза [1].

СПЯ, включающий гиперандрогению, наблюдается у 5–15% женщин репродуктивного возраста. Авторы одних исследований выявляют у данных пациенток больше голосовых симптомов по сравнению с контрольной группой, авторы других — не отмечают влияния СПЯ на голос [20, 21].

Андрогены изменяют гистологическую структуру тканей голосовых складок, включая гипертрофию щитовидных мышц, паракератоз эпителия и железистую гиперплазию, что не может быть определено при ларингоскопии. Однако даже при отсутствии жалоб и объективных акустических различий при фиброскопии и стробоскопии было отмечено более частое выявление бессимптомной гипертонусной дисфонии, неполного закрытия голосовой щели и нарушения вибрации голосовых складок в группе пациентов с СПЯ по сравнению с контрольной группой. Данное явление может быть связано с повышенным уровнем андрогенов или

тревожными и депрессивными расстройствами, риск которых ассоциирован с СПЯ [22].

При сахарном диабете изменения голоса могут наблюдаться как при остром гипергликемическом состоянии (особенно гиперосмолярном), так и как следствие хронической гипергликемии в виде диабетической нейропатии [23]. Гипергликемия, изменение баланса жидкости и электролитов при сахарном диабете могут косвенно влиять на голос. Типичной жалобой является ксеростомия, которая затрудняет фонацию в связи с нарушением увлажнения слизистой оболочки гортани. Диабетическая нейропатия нередко нарушает работу мышц гортани, участвующих в голосообразовании [1]. При остром гипергликемическом состоянии особенно noteworthy клинической картины является полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, гипер- или гипотонус мышц, парезы), не укладывающаяся в какой-либо четкий синдром, изменчивая и исчезающая при нормализации осмолярности. При достижении компенсации углеводного обмена, в случае отсутствия полинейропатии с нарушением работы мышц гортани, изменения голоса обратимы [23]. В исследовании A. Hamdan и соавт. отмечена взаимосвязь между неадекватным гликемическим контролем и охриплостью [24].

Пациенты с нейросенсорной тугоухостью на фоне прогрессирующего сахарного диабета склонны говорить с повышенной интенсивностью, что может отрицательно сказаться на состоянии голосовых складок. Кроме того, внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом и ассоциируются с плохим гликемическим контролем, вегетативной нейропатией, ожирением и использованием лекарств, влияющих на тонус нижнего сфинктера пищевода [1].

Эндокринные расстройства, описанные выше, и ряд других нередко сопровождаются изменением голоса, однако при грамотном консервативном и хирургическом лечении основного заболевания возможно полное его восстановление. При этом физиологические возрастные изменения оказывают значительное влияние на голос даже относительно здоровых людей, что особенно актуально для певцов, актеров, учителей и других представителей голосоречевых профессий.

Половые гормоны, наряду с гормонами ЩЖ, наибольшим образом воздействуют на голосовой аппарат человека. Вопрос влияния половых гормонов на голос, являющийся важным вторичным половым признаком, требует особого внимания. Повышение уровня андрогенов у юношей во время полового созревания приводит к увеличению объема мышц, связок и размеров хрящей гортани, что ведет к снижению основного тона голоса на одну-полторы октавы. Дети не успевают перестроить корковые импульсы на функционирование в новых условиях, что приводит к дискоординации функционирования голосового аппарата, обычно физиологическая мутация завершается адаптацией [25]. Однако возможна патологическая мутация в виде задержки мутации, неполной мутации, преждевременной мутации, мутационного фальцета. Первичный гипогонадизм может стать причиной развития щитовидного хряща и прочих структур гортани у мужчин по женскому типу, и, соответственно, затянувшейся мутационной дисфонии, которая

характеризуется высоким основным тоном, слабостью голоса, охриплостью, диплофонией. Коррекция проводится при помощи фонопедии, при ее неэффективности — инъекций ботулотоксина в надподъязычные мышцы либо хирургического вмешательства параллельно с лечением основного состояния [26].

Женский голос не претерпевает столь резких изменений на фоне повышения уровня эстрогенов и гестагенов в пубертатный период, меняется на 3–4 полутона. Однако значительное гормональное влияние на женский голос можно оценить, основываясь на изменениях, связанных с менструальным циклом. Во время беременности женщина сталкивается со множеством физических и эмоциональных изменений. На фоне повышения уровня эстрогена, прогестерона и пролактина отмечается отек голосовых складок, наблюдаются расширение сосудов голосовых складок, ухудшение ларингофарингеального рефлюкса, изменение осанки, снижение емкости легких, изменение резонанса. В исследовании H. Ghaemi и соавт. выявлены значимые отличия в виде отека голосовых складок, уменьшения максимального времени фонации (МВФ) и изменений по данным VNI лишь в III триместре беременности. Снижение МВФ может быть связано с изменением объема брюшной полости и емкости легких [27]. Ряд других исследований [28, 29] также подтверждает изменения структуры голосовых складок в виде увеличения толщины эпителия, сухости, вязкости секрета и снижения МВФ в III триместре беременности. Практически 1/3 женщин репродуктивного возраста, не использующих голос профессионально, отмечают изменение голоса в течение жизни, а также значительные изменения в постменопаузе [22]. В понятие предменструального синдрома также входит дисфония [1]. Физиологические изменения женского голоса в течение жизни резюмированы в таблице 1. Даже если при слуховой оценке голос признается нормальным, следует отнестись к жалобам внимательно, так как в дальнейшем у этих женщин может развиваться гипотонус голосовых складок или вазомоторный монохордит [30]. Заместительная гормональная терапия может способствовать менее заметным проявлениям пресбифонии (понижения частотных характеристик), наблюдаемым в постменопаузе.

Нередко к естественному физиологическому старению люди относятся как к неизбежному процессу, который, хотя и снижает качество жизни, не требует дополнительной профилактики и лечения. При этом в популяции людей старше 65 лет в 30% случаев выявляется дисфония [31]. Однако важно помнить, что с уверенностью поставить диагноз «пресбифония» можно менее чем в 10% случаев, так как с возрастом многие люди приобретают различные заболевания гортани, проявляющиеся расстройством голоса: ларингиты, нодозные образования голосовых складок, рак гортани, парезы и параличи голосовых складок и прочие [32].

Организм человека подвергается гормональным и общим инволюционным изменениям, среди которых — атрофия мышечного и связочного аппарата гортани, кальцификация хрящей, снижающая их подвижность; уменьшение эластичности скелета грудной клетки и жизненной емкости легких, что укорачивает фонационный выдох и снижает силу голоса; атрофия

Таблица 1. Физиологические изменения голосового аппарата и характеристик голоса у женщин в течение жизни по K.V.S. Hari Kumar и соавт. (2016) [1]

Фаза жизненного цикла	Гормональные изменения	Структурные изменения	Изменение характеристик голоса
Половое созревание	Увеличение уровней эстрогенов и гестагенов	Рост голосовых складок и прочих структур голосового аппарата	Отсутствуют значимые изменения
Менструальный цикл			
Фолликулярная фаза	Увеличение уровня эстрогенов	Отечность структур гортани	Снижение выносливости голоса
Овуляторная фаза	Увеличение уровня эстрогенов	Увеличение толщины голосовых складок	Затруднение при пении высоких нот
Лютеиновая фаза	Увеличение уровня прогестерона	Повышение вязкости секрета желез гортани, нарушение увлажнения ее слизистой оболочки. Снижение тонуса мышц гортани	Сужение диапазона голоса
Менопауза	Снижение уровней эстрогенов и прогестерона. Увеличение уровня андрогенов	Атрофия мышц гортани. Оссификация хрящей гортани. Увеличение толщины и снижение эластичности голосовых связок	Снижение силы и выносливости голоса. Сужение диапазона

железистых структур и лимфоидно-глоточного кольца Пирогова–Вальдейера, приводящая к нарушению увлажнения слизистой оболочки гортани, снижению местного иммунитета; увеличение площади распространения многослойного плоского эпителия, разрастание соединительной ткани и жировой клетчатки, увеличение плотности голосовых складок. При ларингоскопии голосовые складки атрофичны, немного провисают, свободный край неровный. Дегенеративные изменения приводят к снижению амплитуды колебательных движений голосовых складок и неполному их смыканию при фонации. Это способствует изменению высоты голоса и появлению добавочных призвуков в голосе — охриплости, придыхания, дрожания. Стоит также учитывать наличие сопутствующих соматических заболеваний, как возможную причину пресбифонии [31].

У лиц с пресбифонией выявляются изменения практически всех акустических параметров голоса. Женский голос становится ниже, уменьшаются его сила и выносливость, сужается динамический и частотный диапазон за счет его верхней части. У мужчин также происходит сужение частотного диапазона, голос становится выше, но динамический диапазон практически не меняется [32]. Известно, что возрастные изменения голоса у представителей голосоречевых профессий происходят медленнее и в более позднее время [31].

В целях профилактики возрастных изменений голоса рекомендованы модификация образа жизни, физиотерапия, лечебная физкультура и фармакотерапия, включающая ноотропные препараты, стимуляторы процессов тканевого обмена и витаминно-минеральные комплексы, включающие витамины А, группы В и цинк. Большую роль в профилактике и коррекции пресбифонии играет речевая и вокальная фонопедия [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиопатогенетический подход к лечению основного заболевания делает возможным восстановление голосовой функции при описанных в статье эндокринных нарушениях. Отечественными и зарубежными руководствами профессиональных сообществ рекомендуется проведение видеоларингоскопии у пациентов как с нормальным голосом, так и с голосовыми нарушениями перед оперативным вмешательством на ЩЖ и интраоперационного нейромониторинга возвратных гортанных нервов [33, 34]. Рекомендуется направлять пациента к оториноларингологу и фоониатру для проведения ларингостробоскопии и оценки качества жизни и голоса пациентов с помощью валидизированного опросника VHI и шкалы GRBAS, а также последующего длительного наблюдения и лечения [33, 35]. Данные опросники и шкалы используются также при акромегалии, гипогонадизме и других патологиях.

До операции на ЩЖ пациента необходимо предупредить о возможных послеоперационных нарушениях голоса и дыхания; при возникновении последних обязательной является консультация оториноларинголога с осмотром гортани и оценкой подвижности голосовых складок [33].

После хирургических вмешательств на ЩЖ при одностороннем повреждении возвратного нерва проводят следующее лечение: глюкокортикостероиды парентерально, ангиопротекторы, витамины группы В и антихолинэстеразные препараты; электростимуляцию синусоидально-модулированными токами и электрофорезом с прозеринном на область гортани, рефлексотерапию и нейромышечную электрофонопедическую стимуляцию в комбинации с дыхательной гимнастикой.

Последние делают возможным улучшение голосовой функции даже при стойком параличе — за счет компенсаторного захождения функционирующей голосовой складки за среднюю линию и смыкания ее с парализованной. В случае положительной динамики голосовой функции после консервативного лечения больным рекомендуется проводить курс фонопедических упражнений [14, 33, 36].

При односторонних параличах гортани, в случае отсутствия эффективности от проведения консервативного лечения, используют следующие виды хирургических вмешательств: имплантация различных веществ в голосовую складку — эндоларингеальная инъекционная медиализация голосовой складки; наружная тиреоидопластика — введение парализованной голосовой складки с помощью различных имплантов (аутохрящ, тефлон) к средней линии через окно в пластине щитовидного хряща [33, 37].

При двустороннем посттравматическом парезе гортани на раннем этапе лечения консервативное лечение пациентов должно проводиться в условиях лор-стационара; нельзя проводить стимулирующие физиопроцедуры и фонопедическую коррекцию, так как это может привести к сужению просвета голосовой щели и декомпенсации стеноза за счет активации приводящих мышц гортани [33, 36]. При декомпенсации стеноза гортани

показана трахеотомия для восстановления дыхательной функции с последующим консервативным лечением. При отсутствии восстановления подвижности голосовых складок в течение 12 мес показано реконструктивно-пластическое вмешательство на структурах гортани по расширению просвета голосовой щели [33].

При физиологических изменениях голоса — корректное и внимательное общение с пациентами позволяет клиницистам определить наиболее эффективные и безопасные методы реабилитации голосовой функции с учетом сопутствующей патологии, индивидуальных особенностей организма и личности.

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. 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. Hari Kumar KVS, Garg A, Ajai Chandra NS, et al. Voice and endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):590-594. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.190523>
2. Altman KW, Haines GK 3rd, Vakkalanka SK, et al. Identification of thyroid hormone receptors in the human larynx. *Laryngoscope*. 2003;113(11):1931-1934. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-200311000-00014>
3. Voelter Ch, Kleinsasser N, Joa P, et al. Detection of hormone receptors in the human vocal fold. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(10):1239-1244. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-008-0632-x>
4. Abitbol J, Brux J, Millot G, et al. Does a hormonal vocal cord cycle exist in women? Study of vocal premenstrual syndrome in voice performers by videostroboscopy-glottography and cytology on 38 women. *J Voice*. 1989;3(2):157-162. doi: [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(89\)80142-0](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(89)80142-0)
5. Шиленкова В.В. *Дисфонии и голос*. — Ярославль: Аверс Плюс; 2018. [Shilenkova VV. *Disfonii i golos*. Yaroslavl: Avers Plus; 2018. (in Russ).]
6. El-Shafie KT. Hypothyroidism presenting with dysarthria. *J Family Community Med*. 2003;10(2):55-57.
7. Stöllberger C, Finsterer J, Brand E, Tschabitscher D. Dysarthria as the leading symptom of hypothyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2001;22(1):70-72. doi: <https://doi.org/10.1053/ajot.2001.20698>
8. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):280-283. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9703018>
9. Roy N, Merrill RM, Pierce J, Sundar KM. Voice Disorders in Obstructive Sleep Apnea: Prevalence, Risk Factors, and the Role of CPAP. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(3):249-262. doi: <https://doi.org/10.1177/0003489418819541>
10. Nam IC, Park YH. Pharyngolaryngeal symptoms associated with thyroid disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):469-474. doi: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000404>
11. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg*. 2002;26(12):1468-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6426-1>
12. Viana Baptista SIR, Lott DG, Almeida SCC, et al. Preoperative Voice Characteristics in Thyroid Patients. *J Voice*. 2021;35(5):809.e1-809.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.12.024>
13. Bartsch DK, Dotzenrath C, Vorländer C, et al. The StuDoQ/Thyroid Study Group TSS. Current Practice of Surgery for Benign Goitre—An Analysis of the Prospective DGAV StuDoQ/Thyroid Registry. *J Clin Med*. 2019;8(4):477. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8040477>
14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
15. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(6):1-37. doi: <https://doi.org/10.1177/014959813487301>
16. Junuzović-Zunić L, Ibrahimagić A, Altumbabić S. Voice Characteristics in Patients with Thyroid Disorders. *Eurasian J Med*. 2019;51(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18331>
17. Wolters TLC, Roerink SHPP, Drenthen LCA, et al. Voice Characteristics in Patients with Acromegaly during Treatment. *J Voice*. 2021;35(6):932.e13-932.e27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.01.006>
18. Kadakia S, Carlson D, Sataloff R. The Effect of Hormones on the Voice. *J Sing*. 2013;69(5):571-574.
19. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):330-337. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12092>
20. Gugatschka M, Lichtenwagner S, Schwetz V, et al. Subjective and objective vocal parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Voice*. 2013;27(1):98-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2012.07.007>
21. Hannoun A, Zreik T, Hussein ST, et al. Vocal changes in patients with polycystic ovary syndrome. *J Voice*. 2011;25(4):501-504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2009.12.005>
22. Aydin K, Akbulut S, Demir MG, et al. Voice characteristics associated with polycystic ovary syndrome. *Laryngoscope*. 2016;126(9):2067-2072. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.25818>

23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
24. Hamdan AL, Kurban Z, Azar ST. Prevalence of phonatory symptoms in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):731-736. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0392-3>
25. Бирюлина Н.Ю. Нарушения голоса у подростков в период мутации // *Российская оториноларингология*. — 2003. — №1. — С. 30-32. [Biryulina NYu. Narusheniya golosa u podrostkov v period mutatsii. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2003;1:30-32. (In Russ.)].
26. Lim JY, Lim SE, Choi SH, et al. Clinical characteristics and voice analysis of patients with mutational dysphonia: clinical significance of diplophonia and closed quotients. *J Voice*. 2007;21(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2005.10.002>
27. Ghaemi H, Dehqan A, Mahmoodi-Bakhtiari B, Scherer RC. Voice Changes During Pregnancy Trimesters in Iranian Pregnant Women. *J Voice*. 2020;34(3):358-363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2018.09.016>
28. Lã FM, Sundberg J. Pregnancy and the singing voice: reports from a case study. *J Voice*. 2012;26(4):431-439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2010.10.010>
29. Cassiraga VL, Castellano AV, Abasolo J, et al. Pregnancy and voice: changes during the third trimester. *J Voice*. 2012;26(5):584-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2011.10.004>
30. Бойкова Н.Э. Сравнительная характеристика фонетогрaмм женского голоса в различные возрастные периоды. // *Российская оториноларингология*. — 1998. — №2 — С. 102-104. [Boikova NE. Sravnitel'naya kharakteristika fonetogramm zhenskogo golosa v razlichnye vozrastnye periody. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 1998;2:102-104. (In Russ.)].
31. Дьяченко Э.Ю. *Пресбифония. Фоноатрические аспекты*. Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» 30 июня 2016. — Благовещенск; 2016. — №14. — С. 166-170. [D'yachenko EYu. *Presbifoniya. Foniatricheskie aspekty*. Materialy mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego Vostoka s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy otorinolaringologii»; 2016 Jun 30; Blagoveshchensk; 2016;14:166-170. (In Russ.)].
32. Шилenkova В.В., Бестолкова О.С. Пресбифония. Возрастные изменения акустических параметров голоса // *Вестник оториноларингологии*. — 2013. — Т. 78. — №6. — С. 24-27. [Shilenkova VV, Bestolkova OS. Presbifoniya. Vozrastnye izmeneniya akusticheskikh parametrov golosa. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013;78(6):24-27. (In Russ.)].
33. *Клинические рекомендации МЗ РФ «Парезы и параличи гортани»*. М.: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов; 2020. 32 с. [*Klinicheskie rekomendatsii MZ RF «Parezy i paralichi gortani»*. Moscow: Natsional'naya meditsinskaya assotsiatsiya otorinolaringologov; 2020. 32 p. (In Russ.)].
34. Макарынь В.А., Успенская А.А., Алексеев М.А., и др. Интраоперационный нейромониторинг при оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах: показания к проведению, методика выполнения // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №2. — С. 5-17. [Makarin VA, Uspenskaya AA, Alekseev MA, et al. Intraoperative neuromonitoring in thyroid and parathyroid surgery: indications and method. *Endocrine Surgery*. 2016;10(2):5-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201625-17>
35. Паламарчук В.А. Влияние неселективной иннервации гортани на основные характеристики голоса // *Международный эндокринологический журнал*. — 2014. — Т. 1. — №57. — С. 114-117. [Palamarchuk VA. Vliyaniye neselektivnoi innervatsii gortani na osnovnye kharakteristiki golosa. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2014;1(57):114-117. (In Russ.)].
36. Свиштушкин В.М., Карпова О.Ю. Современный подход к консервативному лечению больных с послеоперационным двусторонним нарушением подвижности голосовых складок // *Вестник оториноларингологии*. — 2017. — №1. — С. 25-29. [Svistushkin VM, Karpova OY. The modern approach to the conservative treatment of the patients presenting with postoperative bilateral vocal fold palsy. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(1):25-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201782125-29>
37. Старостина С.В., Мареев О.В., Николенко В.Н. Медиафиксация голосовой складки наружным доступом при одностороннем параличе гортани // *Вестник оториноларингологии*. — 2013. — Т. 78. — №6. — С. 51-54. [Starostina SV, Mareev OV, Nikolenko VN. Mediafixation of the vocal cord through the external approach in the patients presenting with unilateral laryngeal paralysis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013;78(6):51-54. (In Russ.)].

Рукопись получена: 24.09.2021. Одобрена к публикации: 25.01.2022. Опубликовано online: 28.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стаценко Ярослава Александровна** [Yaroslava A. Statsenko, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5577-5810>; SPIN-код: 7026-4469; e-mail: statsenko.y.a@mail.ru

Старостина Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Starostina, professor]; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: Sechenov University, 119991, Moscow Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-1308>; SPIN-код: 1675-1556; e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Свиштушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор [Valeriy M. Svistushkin, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; SPIN-код: 9040-5720; e-mail: svvm3@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина С.В., Стаценко Я.А., Свиштушкин В.М. Оптимизация комплексного подхода к коррекции голоса при эндокринопатиях (аналитический обзор) // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12822>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina SV, Statsenko YA, Svistushkin VM. Optimization of an integrated approach to voice correction for endocrinopathies (analytical review). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):48-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12822>

ДИСГЛИКЕМИЯ ПРИ COVID-19 И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ОСОБЕННОСТИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И РОЛЬ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ



© Л.Г. Стронгин, Т.А. Некрасова*, Д.В. Беликина, К.Г. Корнева, А.В. Петров

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В литературе недостаточно данных относительно подтвержденных результатами непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ) особенностей дисгликемии у госпитализированных больных COVID-19 с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ. Изучить особенности гликемического профиля госпитализированных больных COVID-19 и сопутствующим СД2 по данным НМГ, оценить значение стероидной терапии в генезе дисгликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследован 21 пациент с COVID-19 и СД2 (основная группа), а также 21 пациент с СД2 без COVID-19 (контрольная группа) с помощью профессионального 4–7-дневного НМГ. Также сравнили две подгруппы больных с COVID-19 и СД2: 1) пациенты, получавшие системные глюкокортикостероиды (ГКС) во время проведения НМГ и 2) пациенты, которым НМГ проводилось после отмены ГКС.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе больных COVID-19 и СД2 по сравнению с контролем отмечался меньший процент времени гликемии в целевом диапазоне ($32,7 \pm 20,40$ vs $48,0 \pm 15,60\%$; $p=0,026$), были повышены показатели средней гликемии ($p<0,05$), но не различались доли больных с эпизодами гипогликемий ($33,3\%$ vs $38,1\%$; $p=0,75$). При этом больные, получавшие дексаметазон во время НМГ, характеризовались более высокой гипергликемией и отсутствием эпизодов гипогликемий. У больных, которым НМГ проводилась после отмены дексаметазона, гипергликемия была менее выраженной, но у 60% из них выявлялись эпизоды гипогликемии, часто — ночные, клинически значимые и не выявленные рутинными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Больные COVID-19 и СД2 отличаются выраженной устойчивой гипергликемией, однако треть из них имеют эпизоды гипогликемии. Во время терапии дексаметазоном отмечается наиболее выраженная гипергликемия, без эпизодов гипогликемии. У больных, которым НМГ проводилось после отмены дексаметазона, гипергликемия менее выражена, но у 60% из них выявляются эпизоды гипогликемии, часто — ночные, клинически значимые и не диагностируемые рутинными методами. Было бы целесообразно рекомендовать как минимум 5–6-кратное исследование уровня глюкозы крови (с обязательной ее оценкой в ночное время) даже стабильным больным с сочетанной патологией после окончания лечения ГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: непрерывное мониторирование глюкозы; COVID-19; сахарный диабет 2 типа; гипергликемия; гипогликемия; глюкокортикостероиды.

DYSGLYCEMIA IN COVID-19 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PECULIARITIES OF THE GLYCEMIC PROFILE IN HOSPITALIZED PATIENTS AND THE ROLE OF STEROID-INDUCED DISORDERS

© Leonid G. Strongin, Tatiana A. Nekrasova*, Darya V. Belikina, Ksenia G. Korneva, Alexander V. Petrov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

BACKGROUND: There is a lack of data on the features of dysglycemia in hospitalized patients with COVID-19 and concomitant diabetes mellitus (DM) confirmed by continuous glucose monitoring (CGM).

AIM: to study the glycemic profile in hospitalized patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus by continuous glucose monitoring and the role of steroid therapy in dysglycemia development.

MATERIALS AND METHODS: We examined 21 patients with COVID-19 and DM 2 and 21 patients with DM 2 without COVID-19 (control group) using a professional 4–7-day CGM. We also compared two subgroups of patients with COVID-19 and DM 2: 1) patients received systemic glucocorticosteroids (GCS) during CGM and 2) patients in whom CGM was performed after discontinuation of GCS.

RESULTS: Compared with controls, patients with COVID-19 and DM2 had lesser values of glycemic «time in range» (32.7 ± 20.40 vs $48.0 \pm 15.60\%$, $p = 0.026$) and higher parameters of mean glycemia ($p < 0.05$) but similar proportion of patients with episodes of hypoglycemia (33.3% vs 38.1% , $p = 0.75$). Patients who received dexamethasone during CGM were characterized by higher hyperglycemia and the absence of episodes of hypoglycemia. In patients who had CGM after dexamethasone discontinuation, hyperglycemia was less pronounced, but 60% of them had episodes of hypoglycemia, often nocturnal, clinically significant and not detected by routine methods.



CONCLUSION: Patients with COVID-19 and DM 2 had severe and persistent hyperglycemia but a third of them had also episodes of hypoglycemia. During therapy with dexamethasone, they had the most pronounced hyperglycemia without episodes of hypoglycemia. In patients who underwent CGM after discontinuation of dexamethasone, hyperglycemia was less pronounced but 60% of them have episodes of hypoglycemia, often nocturnal, clinically significant and not diagnosed by routine methods. It would be advisable to recommend at least a 5–6-fold study of the blood glucose level (with its obligatory assessment at night) even for stable patients with COVID-19 and DM 2 after the end of GCS treatment.

KEYWORDS: continuous glucose monitoring; COVID-19; type 2 diabetes mellitus; hyperglycemia; hypoglycemia; glucocorticosteroids.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) считается одним из самых частых и клинически значимых коморбидных состояний у больных COVID-19, среди которых он выявляется в 15% случаев [1] и ассоциируется с более чем двукратным увеличением риска тяжелого течения болезни [2, 3].

Развитие COVID-19 на фоне СД ведет к нарастанию выраженности дисгликемии, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз [3–8], что справедливо в отношении как гипер- [4, 6, 7], так и гипогликемии [5, 8, 9].

Усугубление гипергликемии при сочетанной патологии объясняют комплексом факторов [10–13], включая изначально худший метаболический статус с хроническим нарушением углеводного обмена, ожирением и связанным с ними низкоинтенсивным воспалением, увеличение инсулинорезистентности из-за активации воспаления при инфицировании, непосредственное повреждение β -клеток вирусом SARS-CoV2. В свою очередь, гипергликемия ведет к ухудшению иммунной защиты от инфекций [14], сопряжена с недостаточной эффективностью патогенетической терапии COVID-19 (в том числе, биологической) [15], ассоциируется с рисками электролитных нарушений, дегидратации и гиперосмолярных состояний [3], что суммарно увеличивает ее негативное влияние на прогноз.

Гипогликемия потенциально не менее опасна, особенно с учетом обусловленного ею повышения активности катехоламинов с увеличением риска аритмий и миокардиальных повреждений [3], и так характерных для COVID-19 [16–18]. Условия, способствующие возникновению гипогликемии, достаточно часто складываются при ведении больных с сочетанием COVID-19 и СД: с одной стороны, пациентам нередко требуется интенсификация инсулинотерапии, с другой — возможны нарушения режима питания, особенно в тяжелых случаях. Однако в настоящее время мало исследований, где оценивались бы частота, последствия и провоцирующие факторы гипогликемии в условиях COVID-19 в реальной клинической практике.

Особой ситуацией являются инициация, проведение и окончание терапии глюкокортикостероидами (ГКС), что подразумевает колебания степени инсулинорезистентности и дополнительный риск усугубления дисгликемии, в первую очередь стероид-индуцированной гипергликемии. Сейчас разрабатываются подходы к ее профилактике и лечению при COVID-19, однако имеющиеся инструкции в значительной степени базируются на экспертном мнении специалистов; при этом недостаток посвященных данной проблеме научных исследований подчеркивается, в том числе, авторами упомянутых рекомендаций [19].

Очевидно, что текущая клиническая ситуация требует дальнейшего изучения распространенности, характерных особенностей и триггеров нарастания дисглике-

мии у больных с сочетанием COVID-19 и СД, в том числе при лечении системными ГКС.

Поставленная задача предполагает тщательный и длительный контроль уровня глюкозы в биологических жидкостях, для чего может быть применена технология непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ). Отметим, что в условиях пандемии технологии НМГ оказались очень востребованы, но больше в плане удаленной оценки гликемии при СД (что важно при карантинных ограничениях) либо в качестве альтернативы традиционным частым заборам крови у тяжелых больных COVID-19 в отделении интенсивной терапии (ОРИТ) [20–25].

В то же время не хватает подтвержденных результатами НМГ научных данных относительно особенностей дисгликемии у госпитализированных больных COVID-19 и сопутствующим СД, которые получают стандартную терапию (в том числе, ГКС) в условиях общего отделения инфекционного стационара.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом указанных предпосылок, была определена цель настоящего исследования: изучить особенности гликемического профиля у госпитализированных больных с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД2) по данным НМГ и значение стероидной терапии в генезе дисгликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода».

Время исследования. Набор пациентов осуществлялся в период с июня 2020 г. по февраль 2021 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследовании участвовали две популяции больных: 1) больные с COVID-19 и сопутствующим СД2 типа (основная группа) и 2) больные с СД2 типа без COVID-19 (группа сравнения).

Основная группа. Критерии включения в основную группу: 1) наличие COVID-19, подтвержденного результатами ПЦР, 2) госпитализация в общее отделение на базе многопрофильного стационара, перепрофилированного в инфекционный госпиталь для лечения больных COVID-19, 3) наличие сопутствующего СД2 типа. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании и/или от проведения НМГ.

Группа сравнения. Критерии включения в контрольную группу: 1) наличие СД2, 2) госпитализация в эндокри-

нологическое отделение многопрофильного стационара для подбора оптимальной сахароснижающей терапии. Критерием исключения был отказ от участия в исследовании и/или от проведения НМГ.

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

Основная группировалась путем сплошного включения наблюдений: в нее последовательно попадали все больные с COVID-19 и СД2, получавшие стационарное лечение в перепрофилированном в инфекционный стационар эндокринологическом отделении, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения из исследования.

Контрольная группа была сформирована методом подбора пар к наблюдениям первой выборки. Она была подобрана из числа больных СД2 типа, проходивших НМГ в условиях того же отделения и с применением того же оборудования, но вне периода его перепрофилирования в инфекционный стационар. При формировании пар учитывались пол, возрастная декада и округленный до единиц уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое динамическое проспективное сравнительное двухвыборочное исследование, в ходе которого сравнивались результаты НМГ пациентов с СД2, имевших и не имевших COVID-19. Кроме того, на втором этапе работы сравнили две подгруппы больных с COVID-19 и СД2: 1) пациенты, получавшие системные ГКС во время проведения НМГ и 2) пациенты, которым НМГ проводилось после отмены ГКС.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем больным выполнили профессиональное 4–7-дневное НМГ. Применявшаяся технология не позволяла оценить уровень глюкозы в режиме реального времени и провести дополнительные коррекционные мероприятия, но давала возможность ретроспективно выявить нарушения гликемического контроля в условиях рутинной терапии. НМГ стартовало на 1–18-й день пребывания в стационаре (в среднем $7,5 \pm 7,30$ суток госпитализации).

Методы

При определении критериев включения диагноз COVID-19 ставился на основании: 1) положительных результатов ПЦР, 2) наличия вирусного пневмонита клинически и по результатам компьютерной томографии (КТ). Диагноз СД2 у госпитализированных пациентов с COVID-19 должен был быть подтвержден комплексом факторов, включая повышение уровня HbA_{1c} при госпитализации, гликемический профиль пациента при поступлении и в динамике (в том числе, после окончания терапии ГКС), а также наличие данного заболевания в анамнезе у части больных.

Всем участникам исследования проводилось профессиональное НМГ в слепом режиме с помощью системы постоянного мониторинга i-PRO-2, разработанной компанией Medtronic. По НМГ оценивали средние показатели гликемии (днем, ночью, за 24 ч, в 3-часовых интервалах

в течение суток), продолжительность (% времени) сохранения гликемии в целевом диапазоне, выше и ниже него. При этом целевыми считали показатели гликемии в пределах 6–10 ммоль/л, которые признаются оптимальными для сочетания COVID-19 и СД отечественными и иностранными экспертами [19, 26]. Гипогликемию 1 и 2-го уровня диагностировали в соответствии с международными рекомендациями [27]. Определяли наличие, время возникновения, продолжительность гипогликемии, оценивали процент времени сохранения гликемии в диапазоне $<3,9$ ммоль/л. Определяли вариабельность гликемии по коэффициентам вариации, стандартному отклонению и показателю средней амплитуды колебаний гликемии (meanamplitudeofglycemicexcursions, или MAGE).

Проводились измерения уровня глюкозы на стационарном анализаторе, кратность которых определялась конкретной клинической ситуацией. Уровень HbA_{1c} определяли при поступлении пациента в стационар на приборе NycoCardReaderII.

Статистический анализ

При статистической обработке применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовали критерий Манна-Уитни, качественных данных — Хи-квадрат и Фишера, для оценки корреляционных связей — критерий Спирмена. При описании выборок использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено ЛЭКГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода» 06 июня 2020 года (протокол № 07/20).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборок

За время исследования в основную и контрольную группу было включено по 21 больному.

Больные основной (COVID-19 в сочетании с СД2) и контрольной групп (СД2) ожидаемо не различались по полу (мужчин — по 7 (33,3%) в каждой группе; $p=1,00$), возрасту ($64,3 \pm 8,50$ и $62,3 \pm 5,96$ года; $p=0,333$), уровню HbA_{1c} ($9,8 \pm 2,09$ и $9,6 \pm 1,82\%$; $p=0,670$), а также по индексу массы тела ($30,7 \pm 5,15$ и $29,2 \pm 5,83$ кг/м²; $p=0,131$). В обеих группах оказалось одинаковое число пациентов со стажем СД более 5 лет (по 16 человек, или по 76,2%; $p=1,00$). Основная и контрольная группы не различались по частоте выявления таких осложнений СД, как нефропатия (10 (47,6%) и 11 (52,4%); $p=0,762$), ретинопатия (7 (33,3%) и 11 (52,4%); $p=0,213$) и полинейропатия (16 (76,2%) и 11 (52,4%); $p=0,110$). Также группы были сопоставимы по распространенности наиболее значимых коморбидных состояний, включая артериальную гипертензию (17 (80,95%) и 16 (76,2%); $p=0,714$), ишемическую болезнь сердца (по 7 (33,3%) человек; $p=1,00$), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (по 1 (4,8%) больному; $p=1,00$), хроническую обструктивную болезнь легких (по 1 (4,8%) пациенту; $p=1,00$), заболевания желудочно-кишечного тракта (10 (47,6%) и 8 (38,1%) соответственно; $p=0,533$). Обе группы были сопоставимы

по характеру сахароснижающей терапии, проводимой до госпитализации; в том числе инсулинотерапию исходно получали 13 (61,9%) больных в основной группе и 16 (76,2%) — в контрольной ($p=0,317$). Все пациенты основной и контрольной группы во время проведения НМГ находились на инсулинотерапии; ее базис-болюсный вариант был использован у 18 человек в каждой группе (по 85,7%). Из них базис-болюсную инсулинотерапию по схеме «инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2–3 раза в день + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и ужином» получали 13 (61,9%) человек в основной группе и 12 (57,1%) — в контрольной ($p=0,76$). Базис-болюсный режим по схеме «аналог инсулина длительного действия 1–2 раза в день + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином» был использован соответственно у 5 (23,8%) и 6 (28,6%) пациентов ($p=0,73$). Оставшиеся получали инсулин средней продолжительности действия двукратно в сочетании с коррекционным введением инсулина короткого действия при необходимости. Средние суточные дозировки базального инсулина на момент проведения НМГ в основной и в контрольной группах наблюдения составили соответственно $28,6 \pm 12,26$ Ед и $29,8 \pm 14,06$ Ед ($p=0,83$), инсулина короткого действия — $37,4 \pm 18,43$ Ед и $34,8 \pm 18,61$ Ед ($p=0,66$). Больные основной группы получали терапию COVID-19 согласно актуальным на момент госпитализации стандартам; в том числе, всем пациентам назначались ГКС (у 10 из них данная терапия к моменту НМГ уже завершилась).

Нежелательных явлений в ходе исследования у пациентов основной и контрольной группы не наблюдалось.

На втором этапе работы сравнили две подгруппы больных с COVID-19 и СД2: 1) пациенты, получавшие системные ГКС во время проведения НМГ, и 2) пациенты, которым НМГ проводилось после отмены ГКС.

Анализ клинического материала показал, что из 21 больного основной группы ГКС на момент проведения НМГ получали 11 человек (10 — дексаметазон

и 1 — метилпреднизолон), тогда как оставшиеся 10 завершили гормональную терапию за 1–5 дней до старта НМГ. Учитывая разницу в фармакокинетике применявшихся ГКС, на данном этапе работы было решено не включать в статистический анализ показатели НМГ единственного пациента, получавшего метилпреднизолон.

В итоге больные были разделены на две подгруппы: обследованные с помощью НМГ: 1) во время лечения дексаметазоном либо 2) после его отмены, с численностью по 10 пациентов в каждой; день старта НМГ в подгруппах 1 и 2 соответствовал в среднем $1,4 \pm 0,70$ и $13,1 \pm 5,85$ суткам госпитализации. Все вошедшие в подгруппу 1 получали дексаметазон в дозе 8–16 мг/сут внутривенно, в утренние часы.

Особенности гликемического профиля у пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД2, госпитализированных в общее инфекционное отделение

Результаты сравнительного анализа показателей гликемии у больных с СД2 типа, имеющих и не имеющих COVID-19, представлены в табл. 1.

Основополагающим отличием больных с COVID-19 от контроля стала значимо большая гликемия в любое время суток, при существенном удлинении продолжительности ее пребывания в диапазоне выше целевого, за счет укорочения нахождения в целевом диапазоне, а также в интервале ниже целевых значений ($p<0,05$ по всем перечисленным параметрам).

Все показатели НМГ, характеризующие вариабельность гликемии, не показали межгрупповых различий ($p>0,05$ для стандартных отклонений и коэффициентов вариации днем, ночью и в течение суток, а также параметра MAGE).

Эпизоды гипогликемии выявлялись более чем у трети больных в каждой из групп наблюдения ($p=0,75$). Подробнее условия, способствовавшие развитию эпизодов гипогликемии на фоне сочетанной патологии, будут рассмотрены ниже.

Таблица 1. Показатели НМГ у больных СД2 типа с и без COVID-19

Признак	СД и COVID-19 n=21	СД без COVID-19 n=21	p
Средняя гликемия днем, ммоль/л	$12,0 \pm 2,77$	$10,0 \pm 1,81$	0,012
Средняя гликемия ночью, ммоль/л	$9,8 \pm 3,61$	$8,1 \pm 1,67$	0,039
Средняя гликемия 24 ч, ммоль/л	$11,2 \pm 2,93$	$9,4 \pm 1,80$	0,023
% времени в целевом диапазоне (6–10 ммоль/л)	$32,7 \pm 20,40$	$48,0 \pm 15,60$	0,026
% времени выше целевого диапазона (6–10 ммоль/л)	$55,7 \pm 28,30$	$36,3 \pm 19,40$	0,024
% времени ниже целевого диапазона (6–10 ммоль/л)	$11,6 \pm 17,46$	$19,3 \pm 17,00$	0,035
Станд. отклонение днем, ммоль/л	$3,4 \pm 1,30$	$3,0 \pm 1,01$	0,32
Станд. отклонение ночью, ммоль/л	$2,8 \pm 2,63$	$2,2 \pm 0,72$	0,80
Станд. отклонение 24 ч, ммоль/л	$3,4 \pm 1,05$	$2,9 \pm 0,92$	0,24
Коэфф. вариабельности днем, %	$29,2 \pm 10,60$	$29,5 \pm 12,22$	0,88
Коэфф. вариабельности ночью, %	$26,8 \pm 13,97$	$27,1 \pm 9,69$	0,60
Коэфф. вариабельности 24 ч, %	$31,4 \pm 10,01$	$32,4 \pm 10,29$	0,86
Индекс MAGE, ммоль/л	$7,8 \pm 2,72$	$7,0 \pm 2,08$	0,47
Доля пациентов с эпизодами гипогликемий, абс. (%)	7 (33,3%)	8 (38,1%)	0,75
% времени ниже 3,9 ммоль/л	$2,25 \pm 4,35$	$5,4 \pm 6,36$	0,16

Факторы, взаимосвязанные с нарастанием гипергликемии у больных с сочетанием COVID-19 и СД2.

Для выявления факторов, которые взаимосвязаны с нарастанием гипергликемии у больных с сочетанием COVID-19 и СД2, был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Представленные в таблице данные подтверждают прямые корреляционные взаимосвязи между параметрами НМГ, характеризующими выраженность и стойкость гипергликемии, с одной стороны, и показателями тяжести COVID-19 и СД2, с другой стороны. Также обращают внимание прямые корреляционные взаимосвязи между степенью гипергликемии и проводимой терапией ГКС.

Особенности гликемического профиля пациентов с COVID-19 и СД2, которым НМГ проводилась во время и после отмены терапии дексаметазоном.

Далее были проанализированы особенности гликемического профиля пациентов с COVID-19 и СД2, которым НМГ проводилась во время и после отмены терапии дексаметазоном (табл. 3).

Пациенты, получавшие дексаметазон на момент НМГ, характеризовались большей гликемией в разное время суток, тенденциями к увеличению % времени ее нахождения выше целевого диапазона и к укорочению времени в интервале ниже оптимальных значений, при

Таблица 2. Статистически значимые корреляции некоторых показателей НМГ с клиническими характеристиками пациентов в группе больных с СД2 и COVID-19

Показатель	R	p
% времени выше целевого диапазона 6–10 ммоль/л		
Ожирение	0,48	0,029
% пораж. легких по КТ исходно	0,44	0,039
Сатурация O ₂ при поступлении	-0,48	0,029
HbA _{1c} при поступлении	0,65	0,003
Прием дексаметазона	0,47	0,030
% времени в целевом диапазоне 6–10 ммоль/л		
% пораж. легких по КТ исходно	-0,59	0,008
Сатурация O ₂ при поступлении	0,48	0,029
HbA _{1c} при поступлении	-0,56	0,013
D-димер при поступлении	-0,51	0,021
Прием дексаметазона	-0,46	0,036
Средняя гликемия 24 ч		
Ожирение	0,57	0,010
% пораж. легких по КТ исходно	0,53	0,018
HbA _{1c} при поступлении	0,51	0,021
Прием дексаметазона	0,45	0,038

Таблица 3. Показатели НМГ у больных СД с COVID-19, получающих и завершивших терапию дексаметазоном

Признак	После терапии дексаметазоном n=10	Во время терапии дексаметазоном n=10	p
Средняя гликемия днем, ммоль/л	10,3±2,28	13,3±2,65	0,017
Средняя гликемия ночью, ммоль/л	7,8±2,14	11,2±4,17	0,034
Средняя гликемия 24 ч, ммоль/л	9,4±2,08	12,5±3,03	0,019
% времени в целевом диапазоне (6–10 ммоль/л)	37,0±20,84	28,7±20,19	0,66
% времени выше целевого диапазона (6–10 ммоль/л)	41,7±27,71	65,8±26,44	0,085
% времени ниже целевого диапазона (6–10 ммоль/л)	21,6±21,38	5,3±10,15	0,053
Станд. отклонение 24 ч, ммоль/л	3,2±1,19	3,4±0,96	0,54
Коэффициент вариабельности суток, %	35,0±10,54	28,6±9,12	0,11
Индекс MAGE, ммоль/л	7,8±2,85	7,6±2,75	1,0
Доля пациентов с гипогликемиями, абс. (%)	6 (60)	0 (0)	0,000
Ср. max гликемия, ммоль/л	15,8±3,68	20,9±2,09	0,005
Ср. min гликемия, ммоль/л	4,4±2,39	7,3±3,49	0,008

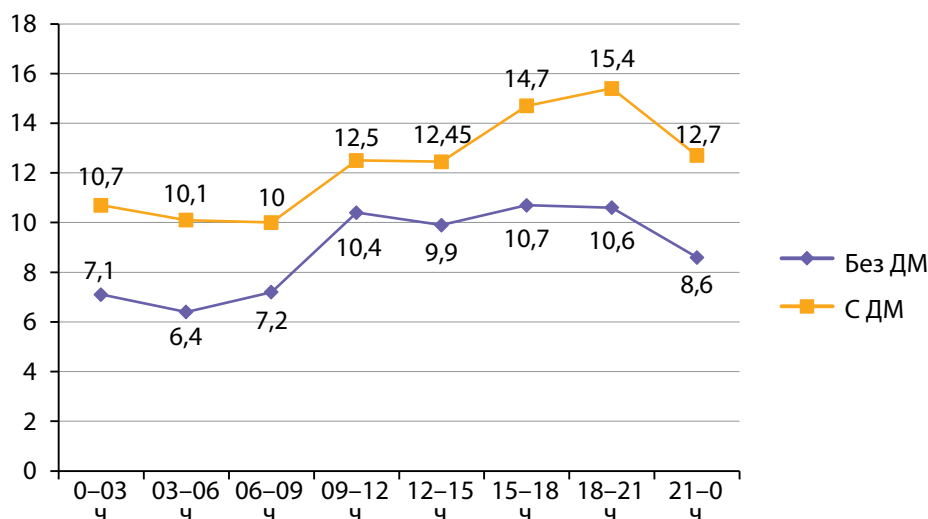


Рисунок 1. Показатели гликемии у больных с СД и COVID-19, у которых НМГ было проведено во время и после отмены лечения дексаметазоном (по средним уровням гликемии в 3-часовых интервалах на протяжении суток).

Примечание: $p_{0-3\text{ ч}}=0,004$; $p_{3-6\text{ ч}}=0,001$; $p_{6-9\text{ ч}}=0,012$; $p_{9-12\text{ ч}}=0,123$; $p_{12-15\text{ ч}}=0,063$; $p_{15-18\text{ ч}}=0,007$; $p_{18-21\text{ ч}}=0,009$; $p_{21-0\text{ ч}}=0,011$. ДМ — дексаметазон

полном отсутствии зафиксированных эпизодов гипогликемии.

У пациентов, завершивших лечение дексаметазоном, сохранялись проявления гипергликемии (особенно в дневное время, когда средняя концентрация глюкозы выходила за верхнюю границу целевого диапазона). Однако выраженность гипергликемических нарушений по ряду показателей оказалась значимо меньшей, чем у лиц, получавших ГКС на момент НМГ. Кроме того, у 60% больных, завершивших лечение ГКС, выявлялись эпизоды гипогликемии по результатам НМГ, которые чаще всего не были диагностированы при рутинной контроле гликемии с помощью стационарного анализатора (имелся лишь один случай выявления легкой гипогликемии днем).

Особенности гликемических профилей в подгруппах больных с сочетанной патологией, получавших и завершивших лечение дексаметазоном, наглядно представлены на рисунке 1 (приводится оценка по средним уровням гликемии в 3-часовых интервалах на протяжении суток).

Особенности и условия возникновения эпизодов гипогликемии у пациентов с сочетанием COVID-19 и СД2.

Эпизоды гипогликемии по результатам НМГ были выявлены у 7 из 21 пациента с сочетанной патологией (33,3%), что составляет треть обследованных и говорит о достаточно широкой распространенности гипогликемии в основной группе. При этом 6 (28,6%) больных имели эпизоды гипогликемии 2 уровня, со снижением концентрации глюкозы ниже 3 ммоль/л (у 4 ее минимальный уровень достиг 2,8 ммоль/л, у 2 — 2,7 ммоль/л). Преобладающими были ночные эпизоды гипогликемии, которые выявлялись у 6 пациентов (28,6% всех лиц с сочетанием COVID-19 и СД2).

Среди пациентов, находившиеся на терапии дексаметазоном на момент НМГ, эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. У пациентки, получавшей метилпреднизолон, имелось 2 дневных эпизода гипогликемии (один из них — 2 уровня). Таким образом, чаще всего гипогликемия возникала у пациентов, которые завершили лечение ГКС до старта НМГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников проводился только в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», что ограничивает репрезентативность полученной выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Больные основной и контрольной групп на момент поступления в стационар характеризовались одинаковой степенью декомпенсации СД, судя по значениям HbA_{1c} (см. «Описание выборок»). Соответственно, более выраженная и стойкая гипергликемия в основной группе является изменением, которое обусловлено наличием COVID-19, и представляет собой характерную черту сочетанной патологии.

Даже в условиях стационара и проводимой инсулинотерапии, уровень гликемии у больных основной группы оставался в целевом диапазоне всего лишь на протяжении одной трети времени наблюдения ($32,7 \pm 20,40\%$, см. табл. 1), что значительно ниже рекомендованных значений [28] и косвенно подтверждает сложность коррекции гипергликемии при СД2 и COVID-19, а также может способствовать ухудшению прогноза [14, 15].

Высокая и стойкая гипергликемия у больных с сочетанием COVID-19 и СД2 четко ассоциируется с худшей компенсацией СД на догоспитальном этапе (по HbA_{1c}) и с большей тяжестью COVID-19 (по результатам КТ и показателям сатурации кислорода при поступлении, см. табл. 2).

Из применявшихся для лечения COVID-19 препаратов, только текущая терапия дексаметазоном обнаруживала достоверные корреляционные взаимосвязи с параметрами НМГ (прямые — со степенью гипергликемии и временем нахождения гликемии в диапазоне выше целевых значений, обратную — со временем ее пребывания в целевом интервале).

Нельзя исключить и роль ожирения в поддержании гипергликемии при COVID-19 и СД2, на что указывают прямые корреляционные взаимосвязи между его

наличием и такими показателями НМГ, как средняя гликемия за 24 часа и процентвремени ее нахождения в диапазоне выше целевого.

Также обращает внимание обратная взаимосвязь доливремени нахождения гликемии в целевом диапазоне с уровнем D-димера в начале госпитализации, что может говорить об ассоциации дисгликемии с тромбогенными нарушениями и, возможно, об общности некоторых патогенетических звеньев формирования коагуляционных нарушений при COVID-19 и при СД2.

Несмотря на значимо большую выраженность и длительность гипергликемии, в основной группе имела парадоксально высокая и близкая к контролю доля пациентов с эпизодами гипогликемии (33,3 vs 38,1%; $p=0,75$). Неожиданным было и отсутствие отличий от контроля по среднему проценту времени нахождения в зоне гипогликемии $<3,9$ ммоль/л ($p=0,16$) (независимо на более короткое время пребывания гликемии ниже порога в 6 ммоль/л ($p=0,035$), и при сходной вариабельности ($p>0,05$ по всем параметрам, см. табл.1)).

Согласно дальнейшему анализу оказалась важной связь гипогликемии с особенностями проводимой терапии COVID-19 на момент НМГ, что, прежде всего, касается применения ГКС. В этом плане, основная группа больных с сочетанной патологией может быть условно подразделена на 3 подгруппы: 1) находившиеся на терапии дексаметазоном во время НМГ ($n=10$), 2) завершившие лечение дексаметазоном на момент проведения НМГ ($n=10$), 3) получающие метилпреднизолон в период исследования НМГ ($n=1$).

Как уже отмечалось, у пациентов, находившиеся на терапии дексаметазоном на момент НМГ, эпизодов гипогликемии зафиксировано не было. Основной проблемой с точки зрения гликемического контроля у них являлась выраженная склонность к гипергликемии, со значительным сокращением времени нахождения гликемии в целевом диапазоне. Все эти больные были недавно госпитализированными, клинически и лабораторно имели признаки острой воспалительной реакции (что предполагает выброс в кровь провоспалительных цитокинов и их негативное воздействие на чувствительность тканей к инсулину [1, 3, 5]). Вероятно, по этой причине, несмотря на многократный контроль гликемии в течение суток и, при необходимости, коррекцию инсулинотерапии, показатели НМГ у них оказались далеки от оптимальных.

У пациентов, завершивших лечение дексаметазоном, сохранялись проявления гипергликемии (особенно в дневное время, когда средняя концентрация глюкозы выходила за верхнюю границу целевого диапазона). Однако выраженность гипергликемических нарушений по ряду показателей оказалась значимо меньшей, чем у лиц, получавших ГКС на момент НМГ. Данные различия могут объясняться как снижением активности воспаления (отчасти, и за счет эффективного лечения COVID-19, включая предшествующее использование ГКС), так и изменениями терапии (окончание приема ГКС, оптимизация сахароснижающей терапии в ходе госпитализации). Наиболее же радикальным отличием подгруппы пациентов, завершивших лечение дексаметазоном, явилось именно наличие эпизодов гипогликемии, которые возникали у 6 (60%) больных. Следует уточнить, что в основной группе наблюдения ($n=21$) выявлялось 7 больных с гипогликемией; из них 6 завершили лечение декса-

метазоном, а 1 получал метилпреднизолон на момент проведения НМГ (его данные на текущем этапе работы не учитывали).

Одним из факторов, способствующих гипогликемии после отмены ГКС, могло стать неадекватное снижение дозы инсулина. В соответствии с локальной клинической практикой, в течение трехдневного периода после отмены ГКС осуществлялся обязательный контроль гликемии натошак, до и после каждого приема пищи, а также перед сном. На основании полученного гликемического профиля в индивидуальном порядке проводилась титрация доз инсулина (как базального, так и короткого действия). С учетом наших данных, в указанный период времени была бы также целесообразной и оценка ночной гликемии, для оптимизации процесса титрации.

Согласно инструкции, дексаметазон является препаратом длительного действия, с продолжительностью биологического периода полувыведения до 36–54 ч. Считается, что его прямое воздействие на уровень гликемии может быть значимым в течение примерно 48 ч [3]. Этот факт отчасти объясняет стабильно большие показатели гликемии на протяжении суток в группе получавших дексаметазон; межгрупповые различия средних уровней гликемии утрачивали статистическую значимость только в интервалах 9–12 и 12–15 ч (что соответствовало времени очередной инфузии ГКС). При этом не следует забывать, что на снижение гликемии пациентов, завершивших лечение ГКС, безусловно, влияло не только отсутствие гипергликемического эффекта дексаметазона, но и достигнутое на фоне предшествующей терапии уменьшение активности воспаления, а также эффекты инсулинотерапии.

У пациентки, получавшей метилпреднизолон, имелось 2 дневных эпизода гипогликемии (один из них — 2 уровня), которые возникли в разные дни, но приблизительно в один временной период, примерно соответствующий окончанию действия препарата. В таблетированной форме метилпреднизолон имеет период полувыведения в диапазоне от 1,8 до 5,2 ч. При его приеме утром можно ожидать значительного снижения концентрации препарата в крови уже во второй половине дня (что и соответствовало времени появления зафиксированных у больной эпизодов гипогликемии). Хотя речь идет о единичном наблюдении, данная клиническая ситуация позволяет рекомендовать более частое исследование глюкозы крови у больных, получающих ГКС с небольшим периодом полувыведения; при этом конкретное время для контроля гликемии должно определяться с учетом фармакокинетики ГКС.

В подгруппе лиц, у которых НМГ была проведена после отмены дексаметазона, гипогликемия выявлялась у 6 человек из 10 (в 60% случаев), причем все эти больные имели ночные эпизоды гипогликемии, а половина из них — также и дневные. У большинства пациентов (5 из 6 с гипогликемией) она достигала 2 уровня. Также намного превышал рекомендованные значения и процентвремени сохранения гипогликемических нарушений по НМГ ($10,1 \pm 5,93\%$).

Полученные данные позволяют предположить, что у лиц с сочетанной патологией эпизоды гипогликемии, особенно ночной, являются серьезной проблемой, нередко возникающей в условиях отмены ГКС.

При этом в ходе ретроспективного сопоставления данных «слепого» НМГ с результатами рутинной оценки глюкозы крови стационарным анализатором было установлено, что чаще всего в реальной клинической практике эпизоды гипогликемии остаются не диагностированными (имелся лишь один случай выявления легкой гипогликемии днем). Следует отметить, что к моменту окончания терапии дексаметазоном, клиническое состояние всех больных с сочетанной патологией стабилизировалось. При этом рутинные исследования гликемии проводились реже и, как правило, выявляли лишь умеренную гипергликемию в пределах или выше целевого диапазона. В результате у лечащего врача не появлялось настороженности в отношении возможной гипогликемии. В том числе не проводился и контроль гликемии ночью. По-видимому, было бы целесообразно рекомендовать как минимум 5–6-кратное исследование уровня глюкозы крови (с обязательной ее оценкой в ночное время) даже стабильным больным с сочетанной патологией, на стационарном этапе, после окончания лечения дексаметазоном.

Клиническая значимость результатов

Полученные в нашем исследовании результаты позволили уточнить особенности гликемического профиля пациентов с COVID-19 и СД2, получить новые данные о распространенности и характере дисгликемических нарушений во время и после окончания терапии ГКС у госпитализированных больных с сочетанной патологией.

Ограничения исследования

Выборки пациентов были сформированы на базе одного центра, в связи с чем могут неполно отражать спектр и тяжесть дисгликемических нарушений у пациентов с COVID-19 и СД2, госпитализированных в общее отделение инфекционного госпиталя.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется проведение проспективного исследования на базе нескольких клинических центров для выявления предикторов риска серьезных дисгликемических нарушений (в том числе клинически значимых эпизодов гипогликемии) у госпитализированных больных с COVID-19 и СД2, а также для разработки мер по их профилактике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные COVID-19 и СД2 отличаются более выраженной, устойчивой и трудно корректуемой гипергликемией, вследствие чего время нахождения уровня глюкозы в целевом диапазоне у них не превышает одной трети длительности НМГ.

Согласно корреляционному анализу, степень гипергликемии возрастает по мере утяжеления протекания COVID-19, при худшей компенсации СД на догоспитальном этапе, наличии ожирения, а также на фоне приема ГКС. Время нахождения гликемии в целевом диапазоне обратно связано с уровнем D-димера, что не исключает ассоциации дисгликемии с тромбогенными нарушениями.

У трети больных COVID-19 и СД2 имелись эпизоды гипогликемии. При этом более чем у четверти пациентов с сочетанной патологией они возникали в ночное время, были клинически значимыми и достигали второго уровня по данным НМГ.

На состояние гликемического контроля влиял статус пациента по отношению к приему ГКС. Лица, получавшие дексаметазон, были склонны к более выраженной гипергликемии, со значительным сокращением времени нахождения глюкозы в целевом диапазоне, но при отсутствии гипогликемии. У больных, которым НМГ проводилась после отмены дексаметазона, гипергликемия была менее выраженной, но у 60% из них выявлялись эпизоды гипогликемии, часто — ночные и клинически значимые.

В реальной клинической практике эпизоды гипогликемии, которые возникают у пациентов с сочетанной патологией после отмены и/или прекращения действия ГКС, часто остаются не диагностированными. Было бы целесообразно рекомендовать, как минимум, 5–6-кратное исследование уровня глюкозы крови (с обязательной ее оценкой в ночное время) даже стабильным больным с сочетанной патологией, на стационарном этапе, после окончания лечения длительно действующими ГКС.

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. Стронгин Л.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор данных и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Некрасова Т.А. — сбор данных, статистический расчет и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Беликина Д.В. — сбор данных, статистический расчет и интерпретация результатов, написание текста рукописи; Корнева К.Г. — сбор данных, интерпретация результатов, написание текста рукописи; Петров А.В. — сбор данных, интерпретация результатов, 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. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, et al. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: A meta-analysis of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(6):1595-1602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.014>
2. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>
3. Hasan SS, Kow CS, Bain A, et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):229-240. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1837114>
4. Zhu L, She Z-G, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>

5. Pranata R, Henrina J, Raffaello WM, et al. Diabetes and COVID-19: The past, the present, and the future. *Metabolism*. 2021;121:154814. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154814>
6. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
7. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8:1476. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2020-001476>
8. Zhang B, Liu S, Zhang L, et al. Admission fasting blood glucose predicts 30-day poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1955-1957. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14132>
9. Zhu B, Jin S, Wu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108381>
10. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
11. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-1807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
12. Pasquel FJ, Messler J, Booth R, et al. Characteristics of and Mortality Associated With Diabetic Ketoacidosis Among US Patients Hospitalized With or Without COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211091. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1091>
13. Gianchandani R, Esfandiari NH, Ang L, et al. Managing Hyperglycemia in the COVID-19 Inflammatory Storm. *Diabetes*. 2020;69(10):2048-2053. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0022>
14. Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):3-13. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.682>
15. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab*. 2020;46(5):403-405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005>
16. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
17. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-1655. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
18. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
19. Rayman G, Lumb AN, Kennon B, et al. Dexamethasone therapy in COVID-19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2021;38(1):78-80. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14378>
20. Ushigome E, Yamazaki M, Hamaguchi M, et al. Usefulness and Safety of Remote Continuous Glucose Monitoring for a Severe COVID-19 Patient with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(1):78-80. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0237>
21. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FAQs on home-use blood glucose meters utilized within hospitals during the COVID-19 pandemic. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/blood-glucose-monitoring-devices/faqs-home-use-blood-glucose-meters-utilized-within-hospitals-during-covid-19-pandemic>
22. Sadhu AR, Serrano IA, Xu J, et al. Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients With COVID-19: Results of an Emergent Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(6):1065-1073. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820964264>
23. Agarwal S, Mathew J, Davis GM, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(3):847-849. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2219>
24. Davis GM, Faulds E, Walker T, et al. Remote Continuous Glucose Monitoring With a Computerized Insulin Infusion Protocol for Critically Ill Patients in a COVID-19 Medical ICU: Proof of Concept. *Diabetes Care*. 2021;44(4):1055-1058. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2085>
25. Chow KW, Kelly DJ, Rieff MC, et al. Outcomes and Healthcare Provider Perceptions of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) in Patients With Diabetes and COVID-19 Admitted to the ICU. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):607-614. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820985263>
26. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации №87. — М.: Департамент здравоохранения города Москвы; 2020. — 50 с. [Anciferov MB, Andreeva AV, Markova TN. Organizatsiya specializirovannoy medicinskoj pomoshhi vzrosloму naseleniju s saharnym diabetom v usloviyah novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Metodicheskie rekomendacii №87. Moscow: Departament zdravoohranenija goroda Moskvy; 2020. 50 p. (In Russ.)].
27. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
28. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

Рукопись получена: 06.11.2021. Одобрена к публикации: 22.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Некрасова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., доцент [Tatiana A. Nekrasova, MD, PhD, assistant Professor]; адрес: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, building 10/1]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; SPIN-код: 4439-7479; e-mail: tatnekrasova@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; SPIN-код: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

Беликина Дарья Викторовна, ассистент [Darya V. Belikina, MD, PhD, assistant]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0333-4092>; SPIN-код: 9199-0179; e-mail: stepanova_dar@mail.ru

Корнева Ксения Георгиевна, к.м.н., доцент [Ksenia G. Korneva, MD, PhD, assistant Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; SPIN-код: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

Петров Александр Владимирович, к.м.н., доцент [Alexander V. Petrov, MD, PhD, assistant Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0884-098X>; SPIN-код: 2179-0349; e-mail: a-v-petrov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В., Корнева К.Г., Петров А.В. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12840>

TO CITE THIS ARTICLE:

Strongin LG, Nekrasova TA, Belikina DV, Korneva KG, Petrov AV. Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders. Problems of laboratory diagnostics of hyperestrogenism. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12840>

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА И ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© У.В. Буйваленко*, Е.В. Покровская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Основными функциями кишечной микробиоты являются: получение энергии из сложных волокон пищи, созревание и образование иммунной системы, кишечный ангиогенез, восстановление эпителиального повреждения кишечника, развитие нервной системы, защита от патогенов и т.д. Взаимодействие между микробиотой кишечника и лекарственными препаратами, кроме антибактериальных, является сложным и двунаправленным: медикаменты влияют на разнообразие микроорганизмов, и, наоборот, микробиота кишечника усиливает реакцию организма на лекарственное вещество путем ферментативного преобразования структуры молекулы, изменения ее биодоступности, биологической активности или токсичности. Исследование взаимоотношений между лекарственными средствами, микробиотой и хозяином является сложной задачей, а биологические механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, еще недостаточно изучены. В этом обзоре мы обсуждаем двунаправленное взаимодействие между микробиомом кишечника человека и сахароснижающими препаратами, описываем изменения состава микробиоты при их применении, а также оцениваем потенциальные клинические последствия для организма человека. Получение знаний в этой области помогут проложить путь к разработке новых стратегий, основанных на принципах жизнедеятельности микробиоты, которые в будущем можно будет использовать для улучшения результатов лечения сахарного диабета 2 типа (СД2).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом; микробиота; сахароснижающие препараты; метформин; лекарственное воздействие.

INTERACTION BETWEEN THE GUT MICROBIOTA AND ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS

© Uliana V. Buyvalenko*, Elena V. Pokrovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The gut microbiome is the largest microbial habitat in the human body. The main functions include obtaining energy from complex food fibers, maturation and formation of the immune system, intestinal angiogenesis, restoration of epithelial damage to the intestine, development of the nervous system, protection against pathogens, etc. It is also known that a number of drugs can cause changes in the composition of the intestinal microflora, and intestinal bacteria, in turn, produce a number of enzymes and metabolites that can chemically change the structure of drugs, leading to more side effects, and in some cases to positive changes.

In this review we present current evidence supporting the effects of microbiota in host-drug interactions, in particular, the reciprocal effects of gut microbiota and oral hypoglycemic drugs on each other. Gaining and evaluating knowledge in this area will help pave the way for the development of new microbiota-based strategies that can be used in the future to improve treatment outcomes for type 2 diabetes mellitus (T2D).

KEYWORDS: gut microbiota; dysbiosis; antihyperglycemic drugs; metabolic diseases; T2D.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для литературных обзоров (PRISMA) в базе данных PubMed и Google Scholar и включал поиск научной литературы и исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Двое из авторов независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие заявленной теме, возникшие разногласия решали

путем переговоров. После анализа заголовков и их аннотаций непосредственно поставленной цели соответствовало 34 публикации. Последний поиск осуществлялся 14 августа 2021 г.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиота — это термин, который используется для характеристики микробиоценоза отдельных органов и систем [1]. Состав микроорганизмов различается в зависимости от локализации: кожа, кровь, ротовая

и носовая полости и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [2]. На микробиоту кишечника человека влияет множество факторов, таких как возраст, географическое положение, диетические особенности и вкусовые предпочтения, а также физическая нагрузка. Микробиота постоянно развивается, растет и адаптируется в зависимости от факторов окружающей среды и взаимоотношений бактерий. Видовое разнообразие бактерий в этих сообществах огромно, микроорганизмы взаимодействуют на различных уровнях посредством мутуалистических, комменсальных, конкурентных или иных отношений [3].

Всего несколько десятилетий назад оценить вклад микробиоты кишечника в здоровье человека технически было крайне затруднительно. Исследования микробиоты проводились с использованием методов культивирования, в которых выделялись один или несколько видов бактерий и изучались их свойства. Разработка метода секвенирования бактериального гена 16S рибосомальной РНК [4] позволила провести общую таксономическую оценку микробиома кишечника, что значительно расширило наши знания о широких вариациях в его микробном составе. В последнее время одним из главных методов изучения микробиома является полногеномное или метагеномное секвенирование (MGS). MGS позволяет идентифицировать не только бактерии, но и вирусы, а также простейшие и грибы, произвести анализ бактериальных генов и предсказать биологические пути их существования. Однако, как и в случае со всеми другими методами, основанными на секвенировании, результаты MGS зависят от метода, используемого для выделения ДНК из образцов стула, что является основной причиной технической вариативности результатов исследований микробиома [5].

За последнее десятилетие сделано много интересных открытий, демонстрирующих связь состава микробиоты кишечника и возникновения различных заболеваний. Исследование ассоциаций микроорганизмов также показало корреляцию между видовым разнообразием и возникновением воспалительных заболеваний кишечника, синдромом «раздраженного кишечника», колоректального рака, а также заболеваний других органов и систем. Помимо исследования микробных ассоциаций, интервенционные исследования и исследования на животных подтверждают не только влияние микроорганизмов на определенные процессы, но и объясняют причинно-следственные связи между ними. Одно из недавних исследований показало, что многие используемые препараты, в частности, сахароснижающие средства, изменяют состав и функции микробиоты кишечника, в свою очередь, микробиота взаимодействует с веществами, попавшими в организм человека, в связи с чем, по всей видимости, влияние является двунаправленным [6].

Резюмируя вышесказанное, взаимодействие лекарственных препаратов с кишечной микробиотой может привести к уменьшению эффективности препарата по причине трансформации лекарственной молекулы бактериями и изменения ее биодоступности. Однако в зависимости от класса сахароснижающих препаратов эти изменения варьируют.

Бигуаниды (метформин)

Метформин, относящийся к классу бигуанидов, является препаратом 1-й линии для лечения сахарного диабета (СД2). До недавнего времени исследования механизма действия метформина в основном были сосредоточены на его антиглюконеогенном действии на печень [7, 8]. Однако в настоящее время появляется все больше сведений о том, что микробиота кишечника является ключевым медиатором терапевтического эффекта метформина (рис. 1). В соответствии с этой гипотезой внутривенное введение препарата для снижения уровня глюкозы в крови менее эффективно по сравнению с пероральным приемом [9, 10].

В большинстве случаев метформин назначается при установленном СД2, что не позволяет разграничить воздействие препарата на микробиоту от изменений, которые связаны с основным заболеванием. В нескольких метагеномных исследованиях сообщалось, что люди с СД2 имеют измененный состав микробиоты кишечника по сравнению со здоровыми людьми [11], а именно, микробиота кишечника лиц, не принимающих метформин, характеризовалась истощением таксонов, продуцирующих бутират, включая виды *Roseburia*, *Subdoligranulum spp.*, *Clostridiales spp.* Напротив, при приеме метформина увеличивалось количество *Escherichia spp.* и увеличивалась численность *Intestinibacter spp.* [11]. В одном из проведенных исследований было показано, что ранее наблюдаемые изменения в микробиоме кишечника, которые, как считалось, были вызваны наличием СД2, на самом деле обусловлены использованием метформина [11].

В другом исследовании сообщалось, что схожие изменения в микробиоте людей с СД2, ранее не получавших лечение, наблюдались после приема метформина в течение 4 мес, что позволяет предположить, что лечение действительно эффективно [12]. Было высказано предположение, что изменения в численности бактериальных таксонов могут опосредовать терапевтическое действие метформина за счет увеличения продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [11, 12], которые улучшают гомеостаз и метаболизм глюкозы на моделях грызунов [13]. Более того, известно, что до одной трети пациентов, принимающих метформин, сообщают о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как диарея, вздутие живота и тошнота, что можно связать с факторами вирулентности и генами газового обмена (в основном происходит из-за увеличения количества видов *E. coli*), которые могут являться причиной этих побочных эффектов [11]. Помимо вышеперечисленного, метформин нарушает метаболизм бактериального фолата у *Caenorhabditis elegans* [14], что может объяснить ухудшение фолатного статуса [15]. С другой стороны, вызванные метформином изменения микробиоты могут регулировать метаболизм глюкозы благодаря сохранению целостности кишечного барьера путем увеличения относительной численности *A. muciniphila* как у мышей [16], так и у людей [12].

Интересно, что белок внешней мембраны, выделенный из *A. muciniphila*, активирует толл-подобный рецептор 2-го типа (TLR2) и повторяет положительные эффекты интактного белка *A. muciniphila* на гомеостаз глюкозы и липидов у мышей [17]. Возможно, передача сигналов TLR2 может усиливать барьерную функцию кишечника и, следовательно, корректировать метаболическую эндотоксемию, связанную с СД.

В другом исследовании было высказано предположение, что микробиота кишечника опосредует эффекты метформина, влияя на секрецию гормонов кишечника. У лиц, принимающих метформин, обнаружено повышение уровня инкретинного гормона глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) в плазме, а в некоторых исследованиях также сообщалось о сопутствующем повышении уровня пептида YY (PYY), который принимает участие в контроле аппетита [18]. Возможная связь между действием метформина на секрецию гормонов кишечника и микробиотой была впервые выявлена, когда наблюдалась корреляция между уровнями PYY и изменениями численности *Bacteroidetes* и *Firmicutes* spp. в образцах от пациентов с СД2, получавших монотерапию метформином [19]. Кроме того, есть доказательства того, что КЦЖК могут запускать секрецию GLP-1 и PYY энтероэндокринными клетками либо посредством взаимодействия с рецепторами, связанными с G-белком, либо посредством их ингибирующей активности гистондеацетилазы, либо же воздействуя на них как источник энергии [20]. Следовательно, метформин может косвенно стимулировать высвобождение этих гормонов, способствуя росту видов, продуцирующих КЦЖК.

Было обнаружено, что экспрессия молекулы натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT-1), основного переносчика, ответственного за стимулированную глюкозой секрецию GLP-1, снижается в верхних отделах тонкой кишки крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров [21]. Однако лечение метформином восстанавливало экспрессию SGLT-1 и чувствительность к глюкозе, а также увеличивало относительную численность *Lactobacillus*. Важно отметить, что трансплантация предварительно обработанной метформином микробиоты в тонкий ки-

шечник крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, также восстанавливала экспрессию SGLT-1 и чувствительность к глюкозе, поддерживая механизм, опосредованный кишечной микробиотой. Требуются дальнейшие исследования, чтобы точно установить, как *Lactobacillus* активизирует этот сенсор питательных веществ, чтобы усилить секрецию GLP-1 и снизить уровень глюкозы в плазме.

Взаимосвязь между метформином и микробиомом кишечника показывает, насколько молекула лекарственного средства может изменить микробиом кишечника, как влияет микробиота кишечника на действие метформина как лекарственной молекулы, а также объяснить возникновение побочных эффектов от препарата. Подобное влияние подчеркивает необходимость строгого контроля приема метформина, особенно при проведении исследований микробиома, направленных на изучение конкретных заболеваний или состояний.

Агонисты ГПП-1

Имеется несколько сообщений о связи между агонистом рецепторов GLP-1 лираглутидом и измененной структурой микробиоты кишечника [22–25]. В целом было показано, что лечение лираглутидом снижает относительное количество связанных с ожирением бактериальных филофитов в моделях СД2 и ожирения на грызунах [22, 24], и в одном из исследований наблюдаемое увеличение количества *Lactobacillus* отрицательно коррелировало с уровнем глюкозы в крови [23]. Повышение уровня *A. muciniphila* также наблюдалось в ответ на лечение лираглутидом у пациентов с СД2, что, возможно, отражает улучшение барьерной функции кишечника [25].

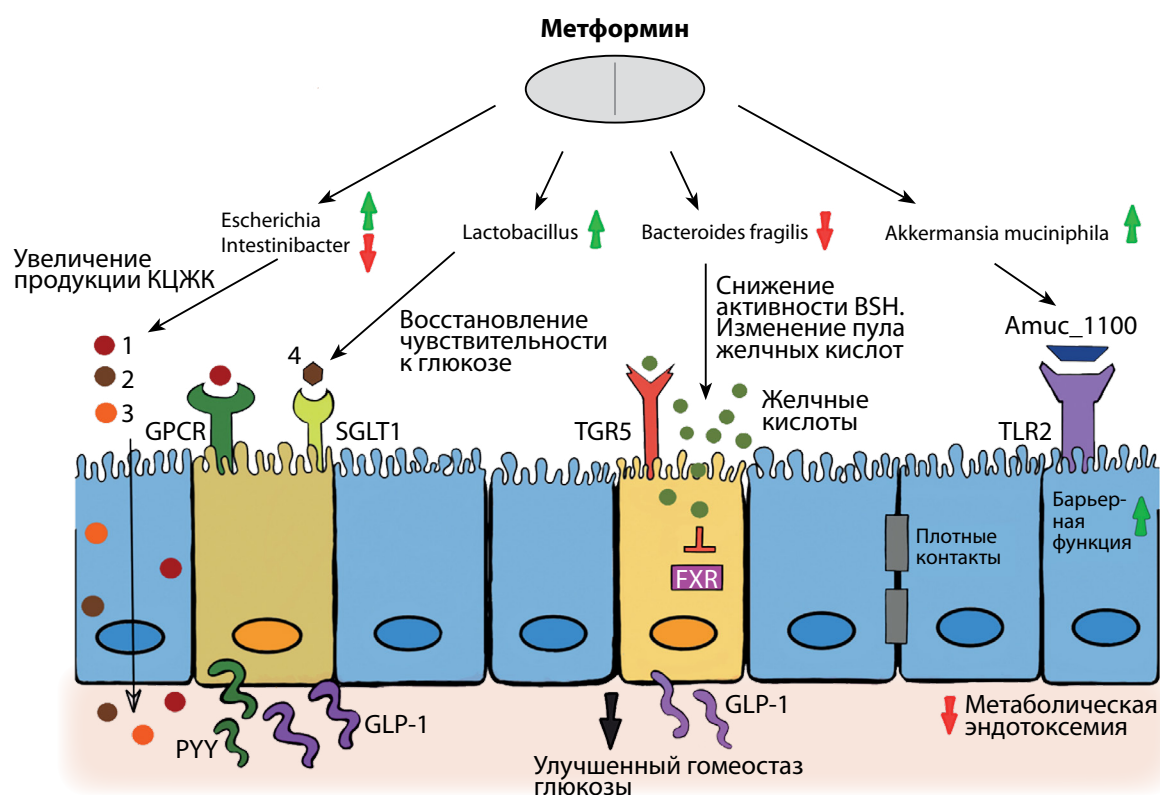


Рисунок 1. Метформин изменяет состав микробиоты кишечника, регулируя гомеостаз глюкозы.

1, 2, 3 — бутират, ацетат, пропионат соответственно; 4 — глюкоза; TGR5 — Takeda G protein-coupled receptor; BSH — bile salt hydrolase (гидролаза желчных кислот); FXR — фареиноидный ядерный рецептор, чьим эндогенным лигандом являются желчные кислоты.

Источник: Pryor R, Martinez-Martinez D, Quintaneiro L, Cabreiro F. The Role of the Microbiome in Drug Response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:417-435. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023612. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31386593.

Кроме того, некоторые ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4), которые используются для повышения уровня GLP-1, также могут оказывать положительное воздействие через микробиоту кишечника. Например, лечение видаглиптином вызывало снижение продукции *Oscillibacter* и увеличение продукции как *Lactobacillus*, так и КЦЖК у мышей, получавших западную диету [26], а прием ситаглиптина также показал некоторые улучшения микробного профиля у лабораторных животных с индуцированным СД2.

Акарбоза

Акарбоза — ингибитор α -глюкозидазы, который участвует в метаболизме глюкозы, задерживая переваривание сложных углеводов в тонком кишечнике. Поскольку этот препарат воздействует на субстрат, доступный для бактериальной ферментации, он может избирательно способствовать росту определенных таксонов и, таким образом, воздействовать на микробиоту. Действительно, несколько исследований продемонстрировали, что акарбоза изменяет состав бактериальных сообществ в кишечнике [27–29]. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 52 лиц с нарушением толерантности к глюкозе лечение акарбозой было связано со значительным увеличением количества *Lactobacillus* и *Dialister spp.*, причем, число последних отрицательно коррелировало с уровнем глюкозы в крови [29]. Можно предположить, что изменения в структуре кишечной микробиоты могут вносить вклад в терапевтический эффект препарата. В другом исследовании обнаружена тесная связь между вызванными акарбозой изменениями микробиоты кишечника и количеством желчных кислот, которые были связаны с улучшением контроля гликемии [28].

Тиазолидиндионы и препараты сульфонилмочевины

Лечение пиоглитазоном из класса тиазолидиндионов подавляло увеличение численности бактерий *Proteobacteria*, наблюдаемое у грызунов, получавших пищу с высоким содержанием жиров [30], в то время как лечение розиглитазоном восстанавливало пространственное распределение бактерий по слизистой оболочке подвздошной кишки, но не восстанавливало их состав [31]. Аналогичным образом исследование, изучающее влияние глипизиды, препарата из группы сульфонилмочевины, на микробиоту людей с СД2, не показало значительных изменений в относительной численности как на уровне видов, так и на уровне микробиома. Однако было обнаружено, что биодоступность родственного препарата гликлазида повышается у диабетических крыс после введения пробиотиков, что подчеркивает возможные взаимодействия между лекарственными средствами и микробиотой [31].

Ингибиторы SGLT-2 (глифлозины)

Ингибиторы SGLT-2 — одна из наиболее современных и перспективных групп сахароснижающих препаратов, реализуют свою функцию независимо от работы β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Глифлозины блокируют SGLT-2, локализованный в мембране эпителиоцитов проксимальных канальцев нефрона, тем самым препятствуя реабсорбции глюкозы [32]. В различных клинических исследованиях был отмечен широкий

спектр метаболических эффектов ингибиторов SGLT-2, среди которых положительными считались снижение массы тела пациентов, уменьшение уровня триглицеридов в крови [33]. Вопрос влияния ингибиторов SGLT-2 на микробиом кишечника рассматривался в исследовании D.M. Lee и соавт., основная цель которого заключалась в оценке жесткости артериальной стенки мышей, получающих глифлозины в качестве противодиабетической терапии. Если на состояние сосудов ингибиторы SGLT-2 оказывали достоверный эффект, проявляющийся увеличением сосудистой эластичности на фоне гипонатриемии, то состав микробиома кишечника по сравнению с контрольной группой не продемонстрировал каких-либо значимых изменений [34]. Лечение дапаглифлозином, по-видимому, мало повлияло на микробиоту у контрольных мышей, но вызвало незначительные изменения в разнообразии микробных сообществ у животных с диабетом. В целом соотношение *Firmicutes:Bacteroides* было снижено у животных, получающих препарат, по сравнению с другими группами. При этом стоит отметить, что в группе приема препарата был отмечен рост *Akkermansia muciniphila*, что также сопровождалось снижением маркеров воспаления, массы тела и уровня глюкозы в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Несмотря на обилие проведенных исследований и полученных выводов, на сегодняшний день из всех групп сахароснижающих препаратов наиболее изученным в отношении влияния на кишечную микробиоту является метформин. Результаты многих исследований являются несогласованными между собой, иногда с диаметрально противоположными исходами, что может быть обусловлено этническими особенностями, влиянием большого количества внешних факторов и разницей в дизайне исследований. Необходимы дальнейшие исследования для оценки существования причинно-следственной связи между изменениями микробиоты, вызванными сахароснижающими препаратами и их терапевтическими эффектами, на биологических моделях и на схожих по различным характеристикам выборках пациентов с учетом региона их проживания, пищевых привычек, приема других групп препаратов и прочих факторов, потенциально способных вносить вклад в изменения кишечной микробиоты. Четкое понимание механизмов взаимодействия сахароснижающих препаратов с микробиотой кишечника в перспективе может способствовать управлению скорости всасывания препаратов, а также усилению их терапевтических эффектов при минимальном количестве побочных явлений.

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. 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. Мутуализм: определение, типы и примеры симбиотических отношений. *Природа Мира*. [Mutualizm: opredelenie, tipy i primery simbioticheskikh otnoshenij. *Priroda Mira*. (In Russ.)]. [Internet]. Доступно по: <https://natworld.info/nauki-o-prirode/mutualizm-harakteristika-vidy-i-primery-vzaimootnoshenij>. Ссылка активна на: 16.10.2021.
2. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(5):273-287. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17>
3. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2018. — № 11-1. — С. 175-180. [Judin SM, Egorova AM, Makarov VV. Analysis of human microbiota. Russian and foreign experience. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy*. 2018;11-1:175-180. (In Russ.)].
4. Yang B, Wang Y, Qian PY. Sensitivity and correlation of hypervariable regions in 16S rRNA genes in phylogenetic analysis. *BMC Bioinformatics*. 2016;17:135. doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-016-0992-y>
5. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69(8):1510-1519. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>
6. Mallick H, Ma S, Franzosa EA, et al. Experimental design and quantitative analysis of microbial community multiomics. *Genome Biol*. 2017;18(1):228. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1359-z>
7. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-1585. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
8. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 2015;471(3):307-322. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20150497>
9. Stepensky D, Friedman M, Raz I, Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(8):861-868. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.30.8.861>
10. Bonora E, Cigolini M, Bosello O, et al. Lack of effect of intravenous metformin on plasma concentrations of glucose, insulin, C-peptide, glucagon and growth hormone in non-diabetic subjects. *Curr Med Res Opin*. 1984;9(1):47-51. doi: <https://doi.org/10.1185/0300799840910958>
11. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266. doi: <https://doi.org/10.1038/nature15766>
12. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
13. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014;156(1-2):84-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
14. Cabreiro F, Au C, Leung KY, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*. 2013;153(1):228-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.035>
15. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, et al. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007;21(2):118-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.10.005>
16. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(19):5935-5943. doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>
17. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017;23(1):107-113. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
18. Bahne E, Hansen M, Brønden A, et al. Involvement of glucagon-like peptide-1 in the glucose-lowering effect of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(10):955-961. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12697>
19. Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(7):e100778. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>
20. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, et al. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G53-G65. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00346.2017>
21. Bauer PV, Duca FA, Waise TMZ, et al. Metformin Alters Upper Small Intestinal Microbiota that Impact a Glucose-SGLT1-Sensing Glucoregulatory Pathway. *Cell Metab*. 2018;27(1):101-117.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.019>
22. Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *J Nutr Biochem*. 2018;62:143-154. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.009>
23. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(1):34-44. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370217743765>
24. Wang L, Li P, Tang Z, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. doi: <https://doi.org/10.1038/srep33251>
25. Wang Z, Saha S, Van Horn S, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;1(1):e00009. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.9>
26. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia*. 2018;61(8):1838-1848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4647-6>
27. Baxter NT, Lesniak NA, Sinani H, et al. The Glucoamylase Inhibitor Acarbose Has a Diet-Dependent and Reversible Effect on the Murine Gut Microbiome. *mSphere*. 2019;4(1). doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00528-18>
28. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun*. 2017;8(1):1785. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01682-2>
29. Zhang X, Fang Z, Zhang C, et al. Effects of Acarbose on the Gut Microbiota of Prediabetic Patients: A Randomized, Double-blind, Controlled Crossover Trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):293-307. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0226-y>
30. Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol*. 2016;194:717-726. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.043>
31. Tomas J, Mulet C, Saffarian A, et al. High-fat diet modifies the PPAR-γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(40):E5934-E5943. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1612559113>
32. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2125-2136. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S212003>
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
34. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0708-x>

Рукопись получена: 21.10.2021. Одобрена к публикации: 22.12.2021. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Буйваленко Ульяна Валерьевна [Uliana V. Buyvalenko]**; Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>; SPIN-код: 5772-5683; e-mail: ulibu@list.ru

Покровская Елена Владиславовна, н.с. [Elena V. Pokrovskaya, MD, research associate];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5268-430X>; SPIN-код: 8769-5010; e-mail: pokrovskaya.93@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Буйваленко У.В., Покровская Е.В. Взаимодействие микробиома кишечника и пероральных сахароснижающих препаратов: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 66-71. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12835>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buyvalenko UV, Pokrovskaya EV. Interaction between the gut microbiota and oral antihyperglycemic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):66-71. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12835>

РАННЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА МАККЮНА–ОЛБРАЙТА–БРАЙЦЕВА У ДЕВОЧКИ 9 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Я.В. Гирш^{1*}, М.А. Карева², Н.В. Макажан², Е.Н. Давыгора¹

¹Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (синдром МОБ) — очень редкое мультисистемное заболевание, проявляющееся фиброзной дисплазией костей, пятнами цвета кофе-с-молоком, гиперфункцией различных эндокринных желез и рядом патологий других систем организма. Мы приводим описание клинического случая тяжелого прогрессирующего течения синдрома МОБ у девочки 9 лет. С этим диагнозом девочка наблюдается с 2,5 года, когда были выявлены пятна цвета кофе-с-молоком, полиоссальная фиброзная дисплазия, периферическое преждевременное половое развитие на фоне эстроген-секретирующей кисты яичника, многоузловой зоб. В процессе динамического наблюдения отмечалось прекращение активного роста ребенка на фоне деформаций костной системы с множественными повторными переломами конечностей; прогрессирование деформации черепа со стенозом каналов зрительного нерва и ухудшением остроты зрения; развитие СТГ-гиперсекреции, гипопаратиреоидизма, тахикардии. По каждой из эндокринных дисфункций была назначена соответствующая супрессивная/заместительная терапия. В статье приведены алгоритмы обследования девочки в динамике, критерии выбора покомпонентной тактики ведения и обсуждение особенностей течения всех проявлений синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева; киста яичника; фиброзная дисплазия; СТГ-гиперсекреция; многоузловой зоб; тиреотоксикоз; гипопаратиреоидизм; гипопаратиреоидический рахит.

EARLY MANIFESTATION AND PROGRESSIVE MULTICOMPONENT CURRENT OF MCCUNE–ALBRIGHT–BRAITSEV SYNDROME IN A GIRL 9 YEARS OLD: A CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

© Yana V. Girsh^{1*}, Maria A. Kareva², Nadezhda V. Makazan², Ekaterina N. Davygora¹

¹Surgut State University, Surgut, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

McCune–Albright–Braitsev Syndrome (MAB syndrome) is a very rare multisystem disease manifested by fibrous bone dysplasia, coffee-and-milk colored spots, hyperfunction of various endocrine glands and a number of pathologies of other body systems. We present a description of a clinical case of a severe progressive course of MAB Syndrome in a nine-year-old girl. With this diagnosis, the girl is observation of the girl began when she was 2.5 years old, when spots of coffee-and-milk, polyosseous fibrous dysplasia, peripheral premature sexual development against a backdrop of estrogen-secreting ovarian cysts, multinodular goiter were detected. In the process of dynamic observation, it was noted that the child's active growth stopped against a backdrop of deformities of the skeletal system with multiple repeated fractures of the extremities; progression of skull deformity with stenosis of the optic nerve canals and deterioration of visual acuity; development of STH hypersecretion, hypophosphatemic rickets, tachycardia. Appropriate suppressive / replacement therapy was prescribed for each of the endocrine dysfunctions. The article presents algorithms for examining a girl in dynamics, criteria for choosing a component-wise management tactics and a discussion of the features of the course of all manifestations of the Syndrome.

KEYWORDS: McCune–Albright–Braitsev syndrome; ovarian cyst; fibrous dysplasia; STH hypersecretion; multinodular goiter; thyrotoxicosis; hypophosphatemia; hypophosphatemic rickets.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева (синдром МОБ) — очень редкое мультисистемное заболевание, проявляющееся фиброзной дисплазией костей, пятнами цвета кофе-с-молоком, гиперфункцией различ-

ных эндокринных желез и рядом патологий других систем организма. Синдром назван в честь врачей Фуллера Олбрайта и Донована Джорджа МакКьюна, которые в 1937 г. впервые описали пациентов с данной симптоматикой [1, 2]. За 10 лет до этого, в 1928 г., русский хирург Брайцев Василий Романович впервые

представил подробное описание фиброзной дисплазии, в связи с чем в русской транскрипции заболевания носит и его фамилию тоже [3]. Распространенность синдрома МОБ изучена в отдельных странах и составляет от 1:100 000 до 1:1 000 000 [4]. Синдром МОБ обусловлен соматическими мутациями в гене *GNAS*, кодирующем стимулирующую альфа-субъединицу G-белка (Gas) [5]. G-белки состоят из трех субъединиц (альфа, бета, гамма), их функция — передать сигнал от активированных трансмембранных рецепторов к клеточному ядру. Разновидность альфа-субъединиц G-белка определяет от рецепторов каких гормонов будет осуществляться передача сигнала. Через стимулирующую альфа-субъединицу G-белка в клетках органов-мишеней передается сигнал от паратормона (ПТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), гормона роста-рилизинг-гормона (ГР-РГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ), меланоцит-стимулирующего гормона (МСГ), глюкагона, вазопрессина, катехоламинов (β -адренорецепторы). Активирующая мутация *GNAS* приводит к рецептор-независимой активации Gas, вызывая неконтролируемую гиперфункцию различных органов и тканей.

Известными компонентами синдрома МОБ являются пятна цвета кофе-с-молоком, фиброзная дисплазия костей, эстроген-секретирующие кисты яичников у девочек, тестостерикоз и/или макроорхидизм у мальчиков, тиреотоксикоз и/или многоузловой зоб, СТГ/пролактин-гиперсекреция, врожденный АКТГ-независимый гиперкортицизм вследствие гиперплазии фетальной коры надпочечников, полипы гастроинтестинального тракта, неонатальный холестаз, тахикардия [6–8]. Предугадать тяжесть течения и количество компонентов синдрома невозможно — мутация в *GNAS* при синдроме МОБ соматическая, т.е. возникает сначала в одной клетке на ранних этапах эмбриогенеза и передается в последующем клоном этой клетки [5,9]. Это приводит к непредсказуемой мозаичности распределения мутантных клеток по органам и системам и высокой вариабельности клинических проявлений.

У синдрома МОБ можно выделить особенности, которые обуславливают трудности при ведении пациентов: возможность различной сочетаемости компонентов с манифестацией в разные периоды жизни, риск тяжелого прогрессирующего течения одного или нескольких компонентов синдрома, сложности определения тактики ведения по каждому из проявлений заболевания, вопросы выбора адекватной медикаментозной терапии и оценки эффективности и безопасности проводимого лечения. Представленное нами наблюдение девочки в течение 7 лет с прогрессирующим течением практически всех известных компонентов может оказаться ценным источником практической информации по этому заболеванию для практикующего врача-детского эндокринолога.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девочка, 9 лет, с 2,5 года находится под наблюдением с диагнозом синдром МОБ.

Манифестация и основания для постановки диагноза

Впервые девочка была обследована в возрасте 2,5 года в связи с эпизодом кровянистых выделений, сопровождавшихся увеличением молочных желез. Тогда, при первом осмотре, обратили на себя внимание пятна цвета кофе-с-молоком и утиная походка. Пятна отмечались с рождения, утиная походка проявилась с первых шагов в 11 мес. При первичном обследовании по месту жительства были обнаружены повышенный уровень эстрадиола (658 пмоль/л) при допубертатных значениях гонадотропных гормонов (на пробе с бусерелином тах выброс ЛГ 0,54 Ед/л, тах выброс ФСГ 7,94 Ед/л), опережение костного возраста на 2,5 года (соответствовал 5 годам), эхографические признаки кисты правого яичника, нивелировавшейся к моменту контрольного УЗИ через 2 мес. Тогда же МРТ головного мозга и рентгенография нижних конечностей выявили очаги фиброзной дисплазии (ФД) черепа, бедренных костей, костей голени. Дополнительно при первичном обследовании был обнаружен многоузловой нетоксический зоб: при небольшом общем объеме щитовидной железы (2,7 см³) определялись гипер- и гипоехогенные образования, самое большое из которых было 3 см в диаметре.

Классическая триада признаков в виде пятен цвета кофе-с-молоком, периферического преждевременного полового развития на фоне эстроген-секретирующей кисты яичника и полиоссальной ФД позволили установить синдром МОБ; наличие многоузлового зоба также полностью укладывалось в диагноз.

Алгоритм обследования и определения тактики ведения девочки в динамике

С момента постановки диагноза девочка находится под наблюдением, получая покомпонентное лечение; проводится регулярное обследование с оценкой тяжести течения и скринингом на возможные компоненты заболевания.

Особенности течения заболевания в динамике по компонентам

Фиброзная дисплазия

С момента выявления ФД носила распространенный прогрессирующий характер. По данным остеогаммасцинтиграфии, в 3,5 года очаги ФД отмечались в костях черепа, в левой плечевой кости, правой подвздошной кости, бедренных костях, костях голени, без видимых деформаций черепа и искривления конечностей. С 4 лет стала заметна прогрессирующая асимметрия костей лицевого черепа, распространялись очаги ФД в конечностях и костях таза. Это привело в дальнейшем к многократным патологическим переломам, укорочению правой ноги, деформациям бедренных костей по типу пастушьего посоха, саблевидным деформациям костей голени, потере способности ходить и значительному искривлению позвоночника, вторичному на фоне патологии нижних конечностей, без очагов ФД в позвонках.

С целью стабилизации прогрессирующей деформации нижних конечностей с 3,5 года девочка перенесла ряд корригирующих остеотомий с металлоостеосинтезом, способствовавших частичному уменьшению разницы в длине ног и выраженности деформаций. На момент



Рисунок 1 (начало). Рентгенограммы и компьютерные томограммы нижних конечностей и позвоночника в динамике.

Патологические переломы в течение жизни: правой бедренной кости в 4 года, основной фаланги 2 пальца правой стопы в 5,2 года, правой плечевой кости в 5,6 года; правой большеберцовой кости в 5,6 года (через 1 мес после предыдущего); левой бедренной кости в 6 лет. **Ортопедические хирургические лечения в течение жизни:** внутриочаговая резекция очагов фиброзной дисплазии, металлоостеосинтез левой бедренной кости в 3,6 лет; металлоостеосинтез правой бедренной кости в 4,5 года; удаление металлофиксаторов левой бедренной кости в 5,8 лет (нестабильность металлоконструкции); остеотомия и остеосинтез левой бедренной кости в 8,6 года. **Рентгенограммы нижних конечностей в 6,8–9,7 года:** прогрессирующая деформация бедренных костей по типу пастушьего посоха, тотальная фиброзная перестройка костной ткани бедренных костей с визуализирующимися металлоконструкциями; очаги фиброзной дисплазии в костях голени с прогрессией в тотальную фиброзную перестройку костной ткани и с формированием саблевидной деформации костей левой голени к 9,2 года. **Рентгенограммы позвоночника в 7,8 года:** кифосколиоз без очагов фиброзной дисплазии.

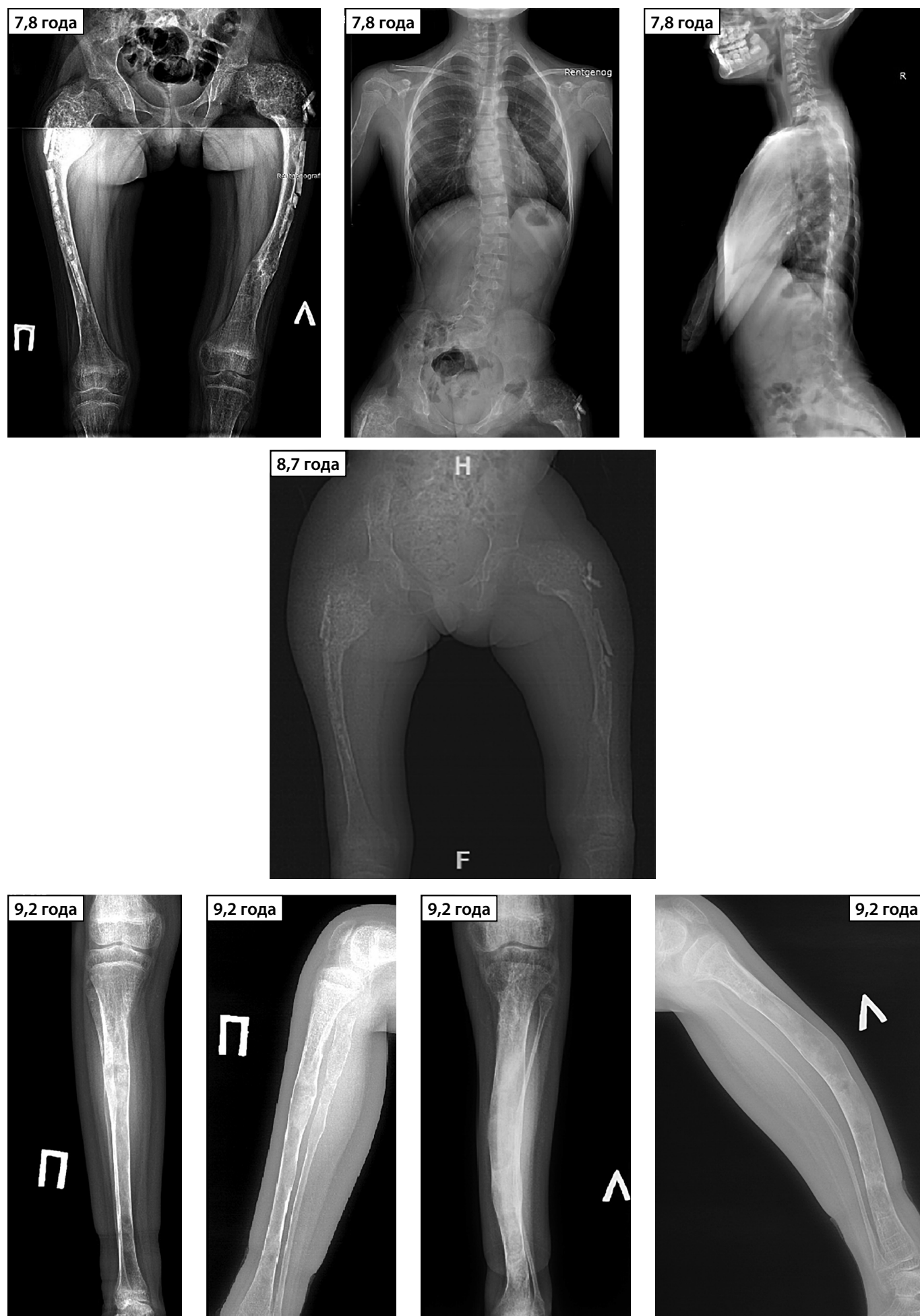


Рисунок 1 (продолжение). Рентгенограммы и компьютерные томограммы нижних конечностей и позвоночника в динамике.

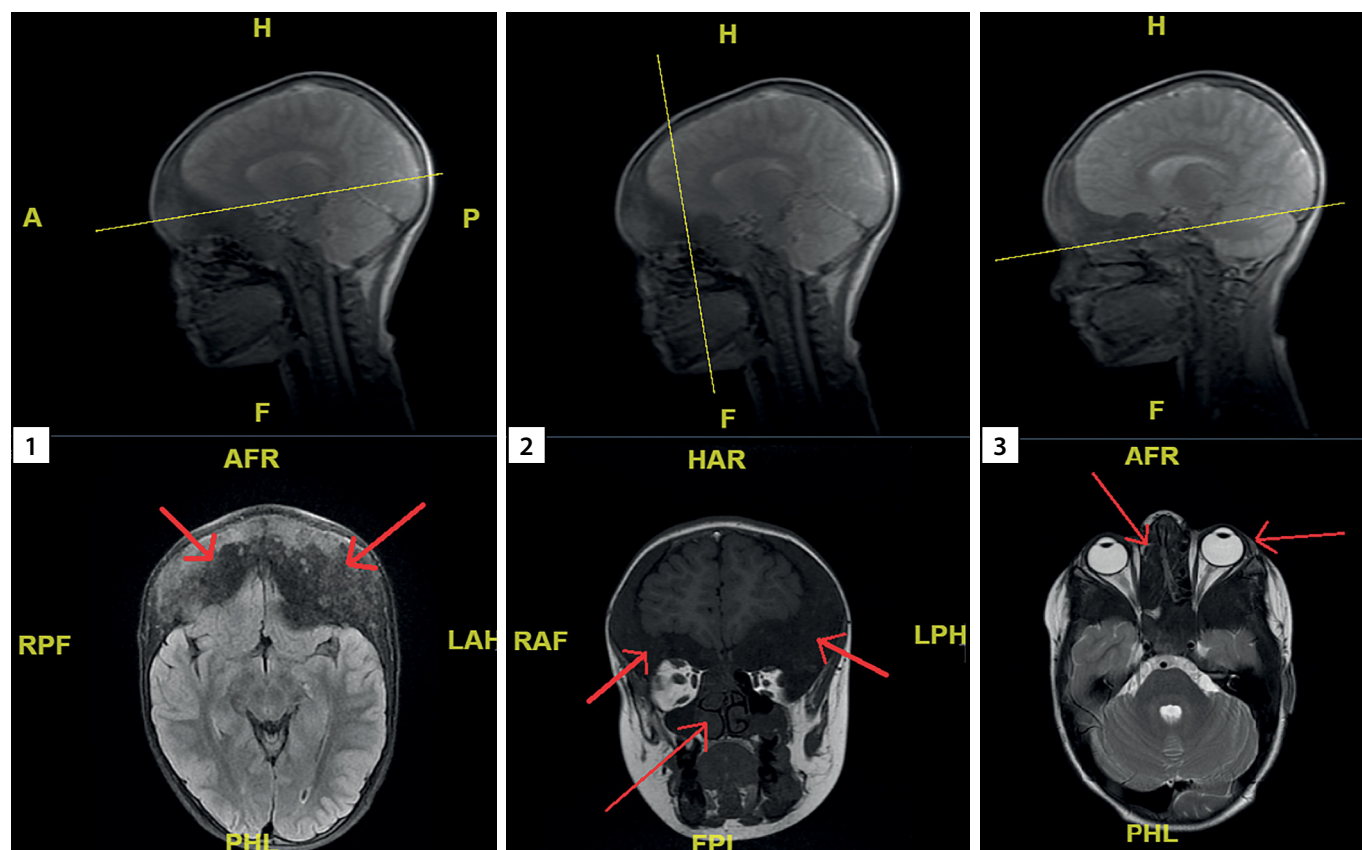


Рисунок 2. МРТ головного мозга в трех срезах.

Срез 1 — утолщение лобных костей, облитерация лобных пазух. Срез 2 — утолщение лобных костей, облитерация правой верхнечелюстной пазухи справа, искривление носовых перегородок, сужение носовых ходов. Срез 3 — проптоз глазных яблок, облитерация верхнечелюстной пазухи справа, искривление носовой перегородки.

описания случая самостоятельная ходьба все еще невозможна, обращает внимание отсутствие роста в течение последних 2 лет. Тактика ведения на данный момент включает плановую дальнейшую оперативную коррекцию имеющихся деформаций. Динамика очагов ФД нижних конечностей и деформация позвоночника представлены на рисунке 1.

Помимо деформации ног и вторичных на этом фоне изменений позвоночника и задержки роста, ФД костей привела к асимметрии лица, облитерации придаточных пазух носа и стенозу каналов зрительных нервов (рис. 2). На этом фоне, по результатам недавнего обследования, не отмечено значимого нарушения функции дыхания и вопрос о проведении операций на придаточных пазухах носа (ППН) пока не поднимался. По зрению у девочки отмечается расходящееся содружественное косоглазие, есть гиперметропия слабой степени справа, слева — смешанный астигматизм и амблиопия средней степени; по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) имеется уменьшение толщины слоя нервных волокон слева. Так как не отмечается признаков резкого нарушения остроты зрения и клинических данных за острую компрессию зрительных нервов и/или кровоизлияния в очаги ФД, оперативное лечение по поводу стеноза каналов зрительных нервов также пока не планировалось. Продолжается наблюдение в динамике. Показатели прогрессии и осложнений ФД скелета в целом в динамике представлены в таблице 1. Показатели прогрессии очагов ФД черепа и параметров оценки зрительной функции в динамике подробно представлены в таблице 2.

Гонадотропин-независимое преждевременное половое развитие на фоне эстроген-секретирующих кист яичников

Первый эпизод эстроген-секретирующей кисты правого яичника в 2,5 года нивелировался за 2 мес, после чего менструалоподобные выделения отмечались в 2,9 года, и далее в течение года у девочки была ремиссия по эстроген-секретирующим кистам. С 4,3 до 4,9 годат эпизоды менструалоподобных выделений возникали практически ежемесячно. При обследовании на этом фоне в возрасте 4,5 года отмечалось ускорение роста и прогрессия костного возраста (в 4,5 года соответствовал 9 годам). По данным УЗИ малого таза на тот момент определялась киста правого яичника, в анализах отмечался повышенный уровень эстрадиола (427,47 пмоль/л) на фоне допубертатных значений гонадотропинов (ЛГ — 0,216 Ед/л, ФСГ — 0,66 Ед/л). Учитывая частые эпизоды гиперэстрогении с прогрессией костного возраста, была инициирована антиэстрогенная терапия препаратом фулвестрант в дозе 4 мг/кг/мес, которую девочка получает с 4,5 года по настоящее время. Эстроген-секретирующие кисты (рис. 3) яичников периодически рецидивируют, обуславливая эпизоды менструалоподобных выделений. На этом фоне костный возраст спрегессировал с 9 до 11,5 года за первый год терапии фулвестрантом и далее — без значимой прогрессии с 5,7 года (рис. 4). В таблице 3 можно ознакомиться с динамикой показателей полового развития. Показатели роста в ней намеренно опущены — в данном случае на темпы роста оказывали влияние особенности течения нескольких компонентов заболевания, что подробно разбирается ниже.

Таблица 1. Фиброзная дисплазия скелета: показатели в динамике

Возраст, годы	ЩФ, ммоль/л	ФД черепа	ФД и деформация конечностей	Деформация позвоночника	Патологические переломы конечностей	Операции на нижних конечностях
2,5			Утиная походка			
3,3	260	Выявлена по сцинтиграфии	Очаги ФД в конечностях выявлены по сцинтиграфии. Утиная походка			
4,5	521	Появилась видимая деформация черепа	Утиная походка		Правой бедренной кости в 4 года.	Внутриочаговая резекция очагов фиброзной дисплазии, металлоостеосинтез левой бедренной кости в 3,6 года. Металлоостеосинтез правой бедренной кости в 4,5 года
5	468	МСКТ: неоднородность структуры костей черепа, с локальными утолщениями отдельных костей; полная и частичная облитерация ППН; сужение каналов ЗН	Первые признаки деформации бедренных костей по типу пастушьих посохов, укорочение правой ноги на 3 см			
5,8	423	Снижение зрения OS	Укорочение правой ноги на 3 см, деформация бедренных костей по типу пастушьих посохов. Прекращение самостоятельной ходьбы		Основной фаланги 2 пальца правой стопы в 5,2 года. Правой плечевой кости в 5,6 года. Правой большеберцовой кости в 5,6 года (через месяц после предыдущего)	Удаление металлофиксаторов левой бедренной кости в 5,8 года (нестабильность металлоконструкции)
6,4	632		Укорочение правой ноги на 3 см усугубление деформации бедренных костей по типу пастушьих посохов. Отсутствие самостоятельной ходьбы		Левой бедренной кости в 6 лет	
7,2	753	МСКТ: отр. динамика по очагам нижней челюсти и ППН. Снижение зрения OD, OS — без динамики		видимые признаки кифосколиоза		
7,9	977	МСКТ-косвенные признаки компрессии зрительных нервов. Нельзя исключить отек зрительных нервов с обеих сторон. КТ признаки гайморита, сфеноидита справа ОКТ: OS: истончение нервных волокон. острота без динамики		Прогрессирующая деформация позвоночника		
8,7	1235	ОКТ: OS: истончение нервных волокон. Острота зрения без динамики				Остеотомия и остеосинтез левой бедренной кости в 8,6 года
9,2	1148	ОКТ: OS: снижение толщины нервных волокон. Острота зрения без динамики	Укорочение правой ноги на 3 см Отсутствие самостоятельной ходьбы			

Сокращения: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ЗН — зрительный нерв; ППН — придаточные пазухи носа; ДЗН — диск зрительного нерва; ОКТ — оптическая когерентная томография; КП — компьютерная периметрия; RNFL — retinal nerve fiber layer, средняя толщина слоя нервных волокон по краю диска.

Таблица 2. Фиброзная дисплазия черепа: показатели в динамике

Возраст, годы	ФД черепа	МСКТ/МРТ				Зрительная функция		СТГ-гиперсекреция, лечение октреотидом
		Лицевой череп и ППН	Мозговой череп	Каналы ЗН, мм	Слуховые каналы	Визометрия (Visus)	ЗН ДЗН, ОКТ	
3,3	Выявлена по сцинтиграфии							-
4,5	Деформация черепа за счет лобной кости слева					OD 1,0 OS 1,0		-
5	Умер. прогрессия деформации лицевого черепа	(МСКТ) Утолщение лобных костей, больше слева, верхней и нижней челюсти, скуловой кости слева. Умеренная компрессия левой лобной доли утолщенными костями. Левая гайморова пазуха деформирована, уменьшена в объеме, пневматизация сохранена. Правая гайморова пазуха заполнена неоднородным содержимым плотностью до 26 ед.Н. Лобные пазухи не визуализируются	(МСКТ) Глазницы деформированы. На фоне зон повышенной плотности участки пониженной плотности (64 ед.Н). Кортикальный слой кости равномерно истончен на всем протяжении, аналогичные изменения в клиновидной кости, базиллярной части затылочной кости, решетчатой, височных костях. Передне-задний размер турецкого седла уменьшен до 5 мм. Гипофиз, шириной 10 мм, высотой 4,4 мм, передне-задний размер до 5 мм. В полости орбит объемных образований не выявлено	D=3,2 S=2,6 (N 4-8)	Наружный и внутренний слуховые каналы с обеих сторон не сужены, прослеживаются равномерно.	OD 1,0 OS 1,0	ДЗН: OU бледно-розовый, границы четкие	Выявлена СТГ-гиперсекреция Назначено 10 мг/мес.
5,8	Умер. прогрессия деформации лиц. черепа	(МСКТ) без существенной динамики по сравнению с результатами предыдущего исследования	(МСКТ) без существенной динамики по сравнению с результатами предыдущего исследования			OD 1,0 OS 0,3	ДЗН: OU бледно-розовый, границы четкие	7,5 мг/мес.
6,4	Умер. прогрессия деформации лицевого черепа	(МРТ) Неравномерное утолщение лобной кости	(МРТ) неравномерным утолщение костей основания черепа, лобной и теменных костей. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система не расширена и не деформирована. Субарханоидальные пространства не расширены. Турецкое седло уменьшено в сагитальном размере за счет костных деформаций. Гипофиз: вертикальный — 6 мм, поперечный — 12 мм, переднезадний — 7 мм	-	-	OD 0,8-0,9 OS 0,3	ДЗН: OU бледно-розовый, границы четкие	7,5 мг/мес
7,2		(МСКТ) по сравнению с результатами предыдущего исследования в 5,8 лет: появление деформации нижней челюсти слева за счет мягкотканого участка размерами до 18,5 мм, плотностью до 20 ед. Н. Утолщение слизистой оболочки левой гайморовой пазухи. Жидкостное скопление в правой верхнечелюстной пазухе и правой камере клиновидной пазухи	Очаги ФД костей мозговой части черепа без существенной динамики	D=3,2 S=2,6 (N 4-8).	Без отр. динамики	OD 0,8 OS 0,3	ДЗН: OU бледно-розовый, границы четкие	10 мг/мес
7,9		(МСКТ) по сравнению с результатами предыдущего исследования в 7,2 лет: правая верхнечелюстная пазуха практически полностью заполнена содержимым, плотностью до 12 ед.Н. КТ признаки гайморита, сфеноидита справа	(МСКТ) по сравнению с результатами предыдущего исследования в 7,2 года: передние и средние клетки решетчатого лабиринта облитерированы с обеих сторон, правая камера основной кости заполнена содержимым плотностью 42 ед.Н. Косвенные признаки компрессии зрительных нервов. Непльзя исключить отек зрительных нервов с обеих сторон.	D на уровне входа 2,5, в средней трети 3,1, на уровне выхода 4 мм. S на уровне входа в канал 2,9, в средней трети 2,7, на уровне выхода 2,8 мм (4-8 мм)	Без отр. динамики	OD 0,6 OS 0,3	ДЗН: OU бледно-розовый, границы четкие ОКТ: OD: RFNL N OS: RFNL истончение в височном квадранте до 40 нм	10 мг/мес.
8,7		(МРТ) асимметричная деформация и утолщение костей черепа, преимущественно лицевого черепа. Выраженная деформация и утолщение лобной кости справа, полная облитерация лобных пазух, субтотальная облитерация верхнечелюстных пазух, больше левой. Деформация глазниц, уменьшения объема глазниц больше слева	Деформация костей основания черепа, правой теменной кости, затылочной кости, тела и крыльев клиновидной кости; субтотальная облитерация пазух основной кости, ячеек решетчатого лабиринта. Глазные яблоки выстоят кпереди, задний контур расположен кзади от межскуловой линии справа на 5,8 мм, слева на 3,6 мм (норма 9,9±1,7 мм)	ЗН не изменен, расширение периневрального пространства не выявлено.	Без отр. динамики	OD 0,6 OS 0,3	ДЗН: без динамики. ОКТ: OD RNFL 98 мм, OS RNFL 87 мм	15 мг/мес
9,2						OD 0,6 OS 0,3	ДЗН: N ОКТ: OD RNFL 98 мм, OS RNFL 73 мм	

Сокращения: ЗН — зрительный нерв; ППН — придаточные пазухи носа; ДЗН — диск зрительного нерва; ОКТ — оптическая когерентная томография; RNFL — retinal nerve fiber layer, средняя толщина слоя нервных волокон по краю диска

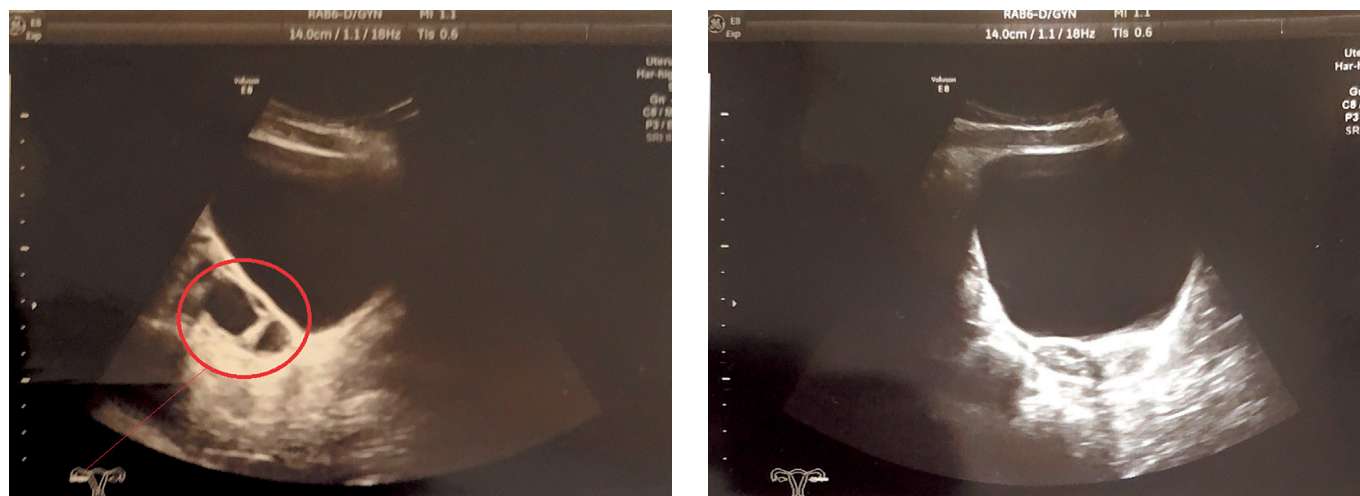


Рисунок 3. УЗИ органов малого таза, выполненное в 9,2 года. В правом яичнике визуализируются две кисты; левый яичник без особенностей.

Таблица 3. Динамика показателей полового развития

Возраст в годах	Данные УЗИ ОМТ	Э2 пмоль/л	ЛГ Ед/л	ФС Ед/л	Половое развитие, Tanner	Менструалоподобные выделения на момент обследования	Костный возраст, в годах	Терапия по поводу пППР
2,5	Матка 30 x 19 x 30 мм, М-ЭХО 0,34 см. ШМ 26 мм. В ПЯ анэхогенное аваскулярное образование 11 см ³ . ЛЯ 2 см ³ с фолликулами 3–6 мм	657	0,54	7,94		Один эпизод незадолго до исследования	5	-
3,3	Матка 40 мм x 12 мм x 20 мм, М-ЭХО 0,1 мм. ПЯ 1,5 см ³ , ЛЯ 1,8 см ³	58,9			PI BII	В 2,5 года и в 2,9 года	6,5	-
4,5	Матка 35 мм x 20 мм x 23 мм, М-ЭХО 0,2 мм. ШМ 24 мм. ПЯ: жидкость-содержащее образование 5,2 мл, ЛЯ 1,7 см ³	427,5	0,216	0,66	B2 P1	В 2,5 г, 2,9 лет, с 4,3 года до 4,9 года — практи. ежемесячно	9 лет	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
5	Матка 39 мм x 24 мм x 15 мм, М-ЭХО 0,3 см, ПЯ представлен жидкость-сод. двухкамерным образованием 7,8 мл, ЛЯ 0,8 см ³ с фолликулами до 0,5 см	282	0,216	0,66	B2 P1	В 2,5 г, 2,9 лет, с 4,3 года до 4,9 года — практи. ежемесячно.	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
5,8	матка 25 мм x 19 мм x 12 мм, М-ЭХО 0,2 см, ПЯ 3 см ³ с фолликулом 0,8 см. ЛЯ: 1,1 см ³ с мелкими фолликулами	69	0,216	0,66	B2 P1	В 2,5 г, 2,9 лет, с 4,3 года до 4,9 года — практи. ежемесячно, с 4,9 до 5,8 года не отмечалось.	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
6,4	Матка 43x24x15 см, М-ЭХО 0,2 см, ПЯ 3,0 см ³ , фолликулы д до 0,6 см. ЛЯ 2,7 см ³ с фолликулами до 0,7 см	88,6	0,216	0,66	B2 P1	В 2,5 г, 2,9 лет, с 4,3 года до 4,9 года — практи. ежемесячно, в 6,1 года однократно	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
7,2	Матка 42x25x18 мм, М-ЭХО 0,2 см. ПЯ представлен жидкость-содержащим образованием размерами: 3,9x2,5x1,8 см. ЛЯ 0,6 см ³ с фолликулами д до 0,6 см	204,4	0,216	0,66	B 2, P 2	В 2,5, 2,9 года, с 4,3 до 4,9 года практически ежемесячно, в 6,1, в 6,6, в 7,1 года	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
7,9	матка 41x24x18 мм, М-ЭХО 0,2 см. ПЯ представлен жидкость-содержащим образованием размерами: 2,1x2,0x1,9 см. ЛЯ 2,8 см ³ с фолликулами диаметром до 0,6 см	101,3	0,216	3,4	B 2, P 2	В 2,5, 2,9 года, с 4,3 до 4,9 года практически ежемесячно, в 6,1, в 6,6, в 7,1, в 7,3 года	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
8,7	матка 30x24x17 мм, М-ЭХО 0,3 см. ПЯ 9,6 см ³ , определяется жидкость-содержащее образование 4,2 мл. ЛЯ 6,2 см ³ , определяется жидкость-содержащее образование 2,0x0,7 см	427,2	0,216	0,66	B 2, P 2	В 2,5, 2,9 года, с 4,3 до 4,9 года практически ежемесячно, в 6,1, в 6,6, в 7,1, в 7,3, в 8,1 года	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес
9,2	матка 4x28x16 мм, М-ЭХО не определяется, ПЯ 6,4 см ³ , в нем два жидкость-содержащих образования диаметром 2,5 см и диаметром 1,5 см. ЛЯ объем 4,1 см ³ , с фолликулами диаметром до 0,5 см	251,9	0,216	1,4	B 2, P 3	В 2,5 г, 2,9 лет, с 4,3 до 4,9 года практически ежемесячно, в 6,1, в 6,6, в 7,1, в 7,3, в 8,1, в 8,7 года	11,5	Фулвестрант 4 мг/кг/мес

Сокращения: Э2 — эстрадиол; Ск. роста — скорость роста; пППР — периферическое преждевременное половое развитие; ШМ — шейка матки; ПЯ — правый яичник; ЛЯ — левый яичник.

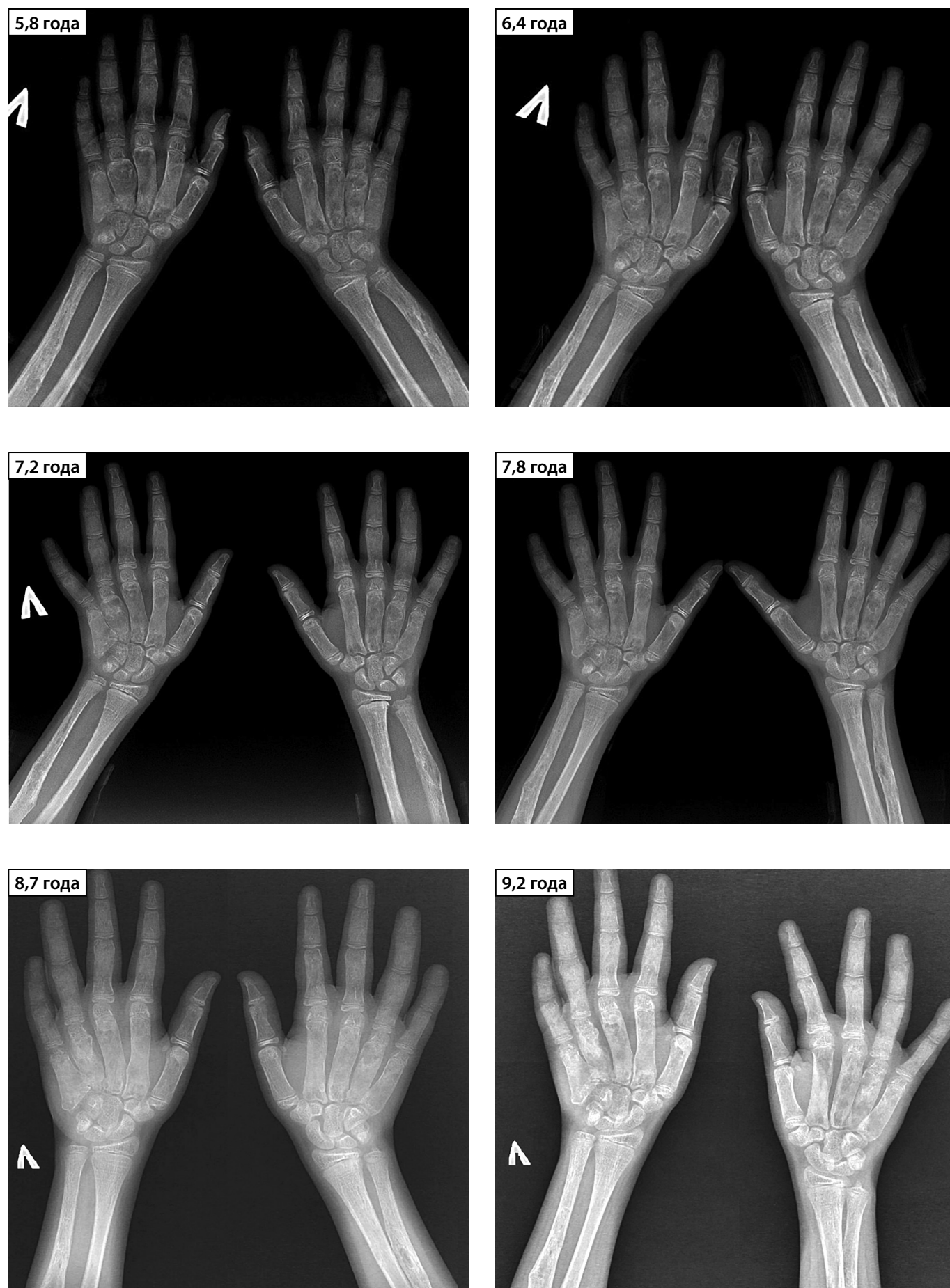


Рисунок 4. Рентгенограммы кистей рук: динамика костного возраста и состояния костей предплечья и кистей рук с 5,8 по 9,2 года. Тотальная фиброзная перестройка пястных костей и фаланг пальцев, очаги ФД и деформация костей предплечья, признаки начала синостоза в концевых фалангах правой руки.

Гиперсекреция СТГ

С начала наблюдения базальный уровень СТГ определялся в пределах 1–2 нг/мл при ИФР-1, варьиравшем от 132 до 278 нг/мл со значениями SDS ИФР-1 от +1 до +3 соответственно. Повышенная секреция СТГ была подтверждена в 5 лет по результатам пробы с глюкозой на подавление СТГ, и с 5,3 года девочка получает аналог соматостатина длительного действия (октреотид). Начальная доза составляла 10 мг/мес. При контрольном обследовании через 6 мес, в 5,8 года, обращало внимание выраженное снижение темпов роста, уровень ИФР-1 составлял 82,7 нг/мл, базальный СТГ был 0,74 нг/мл. Доза препарата была снижена до 7,5 мг/мес. На этом фоне в течение следующего года скорость роста улучшилась. При обследовании в 7,2 года вновь отмечалось уменьшение темпов роста, усугубилась деформация черепа, отсутствовало подавление СТГ на пробе с глюкозой. В связи признаками декомпенсации по СТГ-гиперсекреции доза октреотида была вновь повышена, сначала — до 10 мг/мес, а в последующем, к 8,6 года, по тем же показателям, — до 15 мг/мес. По данным МРТ головного мозга в динамике признаков аденомы гипофиза не отмечается.

За весь период наблюдения темпы роста у девочки варьировали: в некоторые периоды рост был в пределах нормы, периодически темпы роста снижались до 0,5 см/год, и с 7,2 года значимой прибавки в росте не отмечается. В таблице 4 приводятся сводные данные в динамике всех факторов, способных оказывать влияние на скорость роста.

Патология щитовидной железы

При первом обследовании в 2,5 года у девочки был выявлен правосторонний многоузловой эутиреоидный зоб. В динамике с 4,5 года отмечалась тенденция к снижению свободного тироксина (Т4св) при нормальных показателях ТТГ и свободного трийодтиронина (Т3св). В 7,8 года был установлен вторичный гипотиреоз и инициирован прием левотироксина натрия. Морфологические изменения в ткани щитовидной железы, по данным УЗИ в динамике, оставались без значимых изменений в течение всего периода наблюдения. В таблице 5 указаны данные морфофункционального состояния щитовидной железы в динамике, на рисунке 5 — УЗ-картина щитовидной железы на момент обследования в 9,2 года.

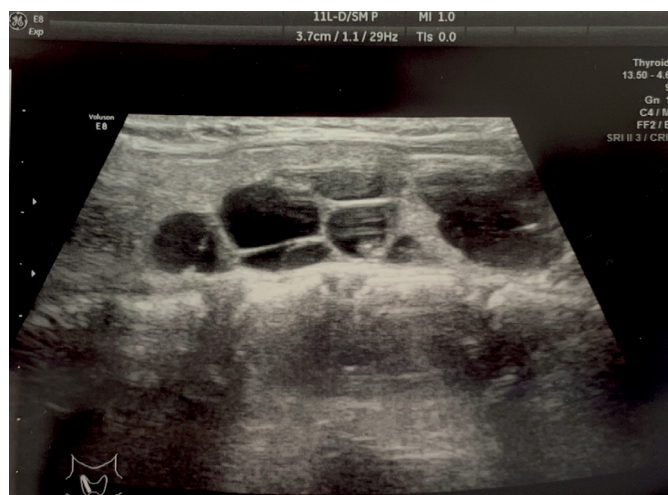


Рисунок 5. УЗИ щитовидной железы, выполненное в 9,2 года.

Визуализирована правая доля с множественными анэхогенными образованиями (картина «голландского сыра») и интактная левая доля.

Гиперфосфатурия

Гиперэкскреция фосфора стала отмечаться с 5,8 года. В этом возрасте была инициирована терапия препаратами фосфора в комбинации с альфакальциолом, которую девочка получала в течение 2 лет. В 7,8 года в связи с эхо-признаками уплотнения чашечно-лоханочной системы и опасениями возможного развития нефрокальциноза терапия фосфором была приостановлена. В динамике уровень фосфора прогрессирующе снижается. В таблице 6 представлены данные по показателям фосфорного обмена в динамике.

Тахикардия

Периодически у девочки отмечается тенденция к бессимптомной тахикардии без других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Терапия адrenoблокаторами не назначалась. В динамике частота сердечных сокращений составляла: 112 ударов в минуту в возрасте 2,5 года, 90 ударов в минуту в 5,8 года, 94–96 ударов в минуту в возрастном интервале 7,2–9,2 года.

Текущее состояние

На данный момент у девочки — выраженный кифосколиоз, деформация бедренных костей по типу пастушьих посохов, саблевидная деформация костей левой голени, асимметрия длины нижних конечностей, умеренная деформация костей лицевого черепа, преимущественно за счет левой лобной кости. Тяжелое течение ФД конечностей повлияло на социальную активность и качество жизни — самостоятельная ходьба невозможна, ограничены способности к самоуходу. Облитерация фиброзными массами ППН обуславливает частые рецидивы синуситов с сохранной способностью к носовому дыханию в периоды реконвалесценции. Очаги ФД в мозговой части черепа привели к стенозу каналов зрительных нервов, без КТ- и МР-признаков компрессии зрительных нервов, но со снижением остроты зрения S>D и уменьшением толщины нервных волокон по краю диска зрительного нерва слева.

Эстроген-секретирующие кисты яичников периодически рецидивируют, для предупреждения преждевременного закрытия зон роста на фоне гиперэстрогении



Таблица 4. Показатели роста и параметров, способных оказать на него влияние¹, в динамике

Возраст, годы	Показатели роста				Гипер-фосфатурия		Гипер-эстрогенемия			СТГ-гиперсекреция				Фиброзная дисплазия (ФД)			
	Рост ² , см	SDS	Ск. роста/год	SDS ск. роста	Р ³ , ммоль/л	TRP ³ , %	Э2, пмоль/л	Костный возраст	Фулвострант	ИФР-1, нг/мл	СТГ, нг/мл	Min СТГ на ОГТТ	Октреотид	ФД черепа	Патол. переломы ниж. кон.	Операции на ниж. кон.	Деформация позвоночника
2,5							657	5	-	-	2,2	-	-				
3,3	100,7	1,6			1,6	82	58,9	6,5	-	132,7	-	-	-	Выявлена по сцинтиграфии	-	-	-
4,5	112	1,72	10,5	2,8	1,4	89	427,5	9	4 мг/мес	277,5	1,6	-	-	Появилась видимая деформация черепа	правой бедр. кости в 4 года	на левой бедр. кости в 3,6 года. На правой бедр. кости в 4,5 года	-
5	114,5	1,2	2,5	-3,6	1,4	89	282	11,5	4 мг/мес	206,7	3,5	1,2	10 мг/мес.	МСКТ: неоднородность структуры костей черепа, утолщения отдельных костей; облитерация ППН; сужение каналов ЗН			-
5,8	115	0,67	0,5	-5,44	1,2	76	69	11,5	4 мг/мес	82,7	0,7	-	7,5 мг/мес.	Снижение зрения OS	пальца правой стопы в 5,2 лет. правой плеч. кости в 5,6 лет. правой большеберцовой кости в 5,6 года	на левой бедренной кости в 5,8 года	-
6,4	118	0,18	5,3	-0,84	1,3	67	88,6	11,5	4 мг/мес	139,8	3,8		7,5 мг/мес.		левой бедренной кости в 6 лет		-
7,2	121,5	0,24	3,7	-2,4	1,2	77	204,4	11,5	4 мг/мес	234	0,6–6,7 ⁴	1,1	10 мг/мес.	МСКТ: отр. динамика по очагам нижней челюсти и ППН. Снижение зрения OD, OS — без динамики			Появление признаков кифосколиоза
7,9	122,9	-0,13	2,5	-3,79	1,1	71	101,3	11,5	4 мг/мес	177,7	3,1	0,5	10 мг/мес.	МСКТ-косвенные признаки компрессии зрительных нервов, отек ЗН(?) с обеих сторон. ОКТ: OS: истончение нервных волокон. острота зрения без динамики			Прогрессирующая деформация позвоночника
8,7	122,9	-1,15	-	-	0,99	71	427,2	11,5	4 мг/мес	280,8	3,4	-	15 мг/мес	ОКТ: OS: истончение нервных волокон. Острота зрения без динамики		на левой бедренной кости в 8,6 лет	
9,2	122,9	-0,7	2	-5	0,94	80	251,9	11,5	4 мг/мес	165,4	1,02	-		ОКТ: OS: снижение толщины нервных волокон. Острота зрения без динамики			

Сокращения: Э2 — эстрадиол; Ск. роста — скорость роста; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ЗН — зрительный нерв; ППН — придаточные пазухи носа; ОКТ — оптическая когерентная томография, стала доступна к выполнению с 7,9 лет

¹ Гиперэстрогенемия, гиперсекреция СТГ и ФД конечностей и позвоночника — параметры, потенциально оказывающие влияние на рост, ФД черепа не имеет отношения к линейному росту, но приведена в таблице, так как прогрессия ФД черепа может усугубляться на фоне декомпенсации по СТГ-гиперсекреции.

² С момента выявления укорочения правой конечности рост измерялся по правой конечности.

³ Показатели обмена фосфора и нормы подробно представлены в таблице 6.

⁴ Первый результат СТГ был 0,6 нг/мл, но учитывая повышенный СТГ, было решено провести пробу на подавление СТГ, в ходе которой базальный СТГ был 6,7.

Таблица 5. Морфофункциональное состояние щитовидной железы в динамике

Возраст годы	Показатели функции щитовидной железы, сыворотка крови			УЗИ щитовидной железы		Медикаментозная терапия по поводу функции ЩЖ	Прием препаратов с потенциальным эффектом на функцию ЩЖ
	ТТГ, мкМЕ/л (0,64–5,76)	Т4св, пмоль/л (11,5–20,4)	Т3св, пмоль/л (3,8–7,2)	Общий объем, см ³	Объемные образования		
2,5	0,88	12,8		2,7	в правой доле гиперэхогенное образование с четким неровным контуром 29,68х13,1х11,42 мм, гипоэхогенные образования 8,2х2,59 и 6,15х3,41 мм		
3,3	0,53	14,5	6,6	4,4	в правой доле множественные образования диаметром от 0,7 см до 1,7 см, с четкими контурами, умеренно пониженной эхогенности, с жидкостными зонами		
4,5	0,49	9,1	6,1	4,5	в правой доле в в/3 размерами: 1,0х0,8х0,6 см в в/3–ср/3д 0,6 см и диаметром 0,5 см; в ср/3–н/3-конгломерат из двух образований размерами: 2,2х1,6х1,0 см, все с четкими контурами, изоэхогенные, с жидкостными зонами, все с выраженной пери- и умеренной интранодулярной васкуляризацией.		
5	0,98	9,5	6,73	6,0	в правой доле в в/3 р. 1,3х0,8х0,7 см, с четкими контурами изоэхогенное; с жидкостными зонами в в/3–ср/3-д. 0,6 и 0,5 см, смешанной структуры, с четкими контурами; в ср/3–н/3-р. 2,5х1,0х1,6 см, конгломерат из двух образований: с четкими контурами, изоэхогенные с жидкостными зонами; при ЦДК все образования с пери- и умеренной интранодулярной васкуляризацией. EU-TIRADS 2	Подтвержден СТГ-гиперсекреция, назначен октреотид 10 мг/мес.	
5,8	0,69	11,2	6,1	6,0	в правой доле изоэхогенные образования с жидкостными зонами, с четкими контурами: в в/3 — р. 1,2х0,9х0,9 см, в ср/3–н/3 по задней поверхности — конгломератное, р. 2,5х1,0х0,9 см, также — множественные 0,6–0,8 см. EU-TIRADS 2	Доза октреотида снижена до 7,5 мг/мес. в связи с задержкой роста	
6,4	0,73	12	6	7,1	в правой доле в в/3 размерами: 1,6х1,4х1,0 см, с четкими контурами, смешанной структуры, в в/3–ср/3 диаметром 0,6 см и диаметром 0,5 см, оба смешанной структуры, в ср/3–н/3 размерами: 2,6х1,4х1,0 см, с четкими контурами, смешанной структуры. EU-TIRADS 2		
7,2	1,1	10,9	6,4	7,7	в правой доле по всей доле определяются множественные анэхогенные образования диаметром от 0,6 см до 1,6 см, часть из них — с тонкими перегородками. EU-TIRADS 2	Доза октреотида увеличен до 10 мг/мес. в связи с декомпенсацией по СТГ-гиперсекреции	
7,9	1,1	9,1	5,2	7,0	в правой доле по всей доле определяются множественные анэхогенные образования диаметром от 0,7 см до 1,7 см, часть из них — с тонкими перегородками. EU-TIRADS 2	Иницирована терапия левотироксином натрия 25 мкг/сут	
8,7	0,47	7,9	5,1	8,3	в правой доле по всей доле определяются множественные анэхогенные образования диаметром от 0,8 см до 1,9 см, часть из них — с тонкими перегородками	Левотироксин натрия 50 мкг/сут	Доза октреотида увеличена до 15 мг/мес. в связи с декомпенсацией по СТГ-гиперсекреции
9,2	0,004	10,2	6,2	8,9	в правой доле по всей доле определяются множественные анэхогенные образования диаметром от 0,6 см до 1,8 см, часть из них — с тонкими перегородками	Левотироксин натрия 75 мкг/сут	

Таблица 6. Динамика параметров обмена фосфора и лечения гипофосфатемии

Возраст, годы	Фосфор крови, ммоль/л	TRP, % ¹	TmP/GFR, ммоль/л ²	Препарат фосфора, мг/кг/сут в пересчете на фосфор (+альфакальцидол 0,25 мкг/сут)	УЗИ почек
3,3	1,6 (1,10–1,95) ³ (1,25–2,10) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	82	1,3 (1,15–2,44) ⁶	без терапии	
4,5	1,4 (1,00–1,80) ³ (1,30–1,75) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	89	1,27 (1,15–2,44) ⁶	без терапии	
5	1,4 (1,00–1,80) ³ (1,30–1,75) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	89	1,18 (1,15–2,44) ⁶	без терапии	
5,8	1,2 (1,00–1,80) ³ (1,30–1,75) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	76	0,88 (1,15–2,44) ⁶	35 мг/кг/сут	
6,4	1,3 (1,00–1,80) ³ (1,30–1,75) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	67	0,87 (1,15–2,44) ⁶	25 мг/кг/сут	
7,2	1,2 (1,00–1,80) ³ (1,20–1,80) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	77	0,65 (1,22–1,6) ⁶	25 мг/кг/сут	двустороннее уплотнение ЧЛС
7,9	1,1 (1,00–1,80) ³ (1,20–1,80) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	71	0,84 (1,22–1,6) ⁶	отмена терапии	двустороннее уплотнение ЧЛС
8,7	0,99 (1,00–1,80) ³ (1,20–1,80) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	71	0,84 (1,22–1,6) ⁶	без терапии	
9,2	0,94 (1,00–1,80) ³ (1,20–1,80) ⁴ (0,81–1,94) ⁵	80	0,75 (1,22–1,6) ⁶		незначительное 2-стороннее уплотнение внутренней структуры обеих почек

¹TRP — Tubular reabsorption of phosphate, доля реабсорбции фосфатов из почечного фильтрата, норма 85–95%.

²TmP/GFR — Tubular maximal reabsorption rate of phosphate to GFR, максимальный уровень тубулярной реабсорбции фосфатов к СКФ.

³Границы референсных значений фосфора с учетом пола, возраста по Soldin SJ et al, 1997 [31].

⁴Границы референсных значений фосфора с учетом пола и возраста по Lockitch G. Et al [33].

⁵Границы референсных значений фосфора с учетом пола, возраста по Soldin SJ et al, 1999 [32].

⁶Нормальные значения для TmP/GFR с учетом пола и возраста по Payne R.P, 1998 [34].

⁷Доза назначена с учетом рекомендуемых начальных доз терапии [12] и с учетом содержания фосфора в применяемом препарате, где на 3 капсулы препарата приходится 450 мг фосфора.

продолжается лечение фулвестрантом в дозе 4 мг/кг/мес. Отмена терапии планируется после достижения паспортного возраста 11–12 лет (с учетом костного возраста). По поводу СТГ-гиперсекреции проводится терапия аналогом соматостатина, доза корректируется по уровню СТГ и ИФР и в настоящее время составляет 15 мг/мес. Лечение СТГ-гиперсекреции пожизненное, отмена терапии чревата усугублением прогрессии фиброзной дисплазии черепа [10]. Многоузловой зоб с умеренным превышением нормы общего объема щитовидной железы и без отрицательной динамики эхо-характеристик узловых образований пока позволяет придерживаться наблюдательной тактики. Гипофосфатемия постепенно нарастает. Тахикардия носит умеренный характер и в настоящее время не требует назначения бета-блокаторов. Продолжается динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация синдрома МОБ в первые годы жизни — нередкая для этого заболевания ситуация. Клинические проявления при рождении и в первые месяцы жизни описаны для пятен цвета кофе-с-молоком, неонатального холестаза, тиреотоксикоза, гиперфункции фетальной коры надпочечников с развитием АКТГ-независимого гиперкортицизма, преждевременного полового развития и фиброзной дисплазии [8, 11–13]. В нашем случае на первом году жизни у девочки, скорее всего, уже имелись компоненты синдрома, хотя клинически ярким признаком, выявившим заболевание, стала гиперфункция яичника, спровоцировавшая менструалоподобные выделения и телархе в 2,5 года. Имевшиеся до этого проявления ожидаемо не привлекали к себе внимания: нарушение походки у ребенка первых лет жизни может

быть связано с целым рядом более распространенных ортопедических проблем детского возраста, а пятна цвета кофе-с-молоком встречаются среди здоровых детей и расцениваются как значимые, как правило, при выявлении других патогномичных признаков синдромальной патологии. Заподозрить же у ребенка первых лет жизни многоузловой зоб при эутиреозе и небольшом объеме щитовидной железы было бы еще сложнее.

Таким образом, у девочки основанием для постановки диагноза синдром СОБ стало сочетание периферического преждевременного полового развития и пятен цвета кофе-с-молоком, тогда как имевшиеся в то время другие компоненты — ФД и многоузловой правосторонний зоб — были подтверждены по результатам первого скрининга на возможные проявления заболевания.

После установления диагноза девочке стало проводиться регулярное обследование на все компоненты по алгоритму обследования, разработанному с учетом зарубежных рекомендаций по диагностике и ведению синдрома **МОБ**, результатов собственного опыта ведения детей с этим заболеванием и с учетом индивидуальных особенностей данного случая [6, 14, 15]. Скрининг включает исследование ФД, эндокринных гиперфункций и неэндокринных проявлений.

Для диагностики ФД могут использоваться различные визуализирующие методы в зависимости от целей исследования. Остеогаммасцинтиграфия применяется для оценки наличия ФД в случаях, когда диагноз установлен по другим компонентам и неизвестно, вовлечена ли костная ткань в патологический процесс или нет. Также этот метод может быть использован, когда ФД выявлена в одной-нескольких костях с помощью других методов исследования и необходимо оценить наличие процесса в других костях скелета (как это было в описываемом случае). Хотя остеогаммасцинтиграфия успешно определяет все очаги повышенного накопления радиофармпрепарата, давая представление о распространенности процесса ФД, в настоящее время в своей практике мы все больше используем его, скорее, для подтверждения/исключения ФД, чем для оценки распространенности процесса у пациентов с установленной ранее ФД, и применяем этот метод у детей по достижении ими возраста 5–6 лет при отсутствии данных за очаги ФД к этому возрасту по другим методам исследования. Мы пришли к такой тактике по нескольким причинам. Во-первых, остеогаммасцинтиграфия демонстрирует локализацию очагов, но не дает представления об их клинической значимости, а значит, что после выявления очагов в функционально значимых областях (в первую очередь череп, позвоночник, нижние конечности) возникнет необходимость провести дополнительное лучевое обследование, при том что сам метод уже несет лучевую нагрузку. Во-вторых, получение отрицательного результата в первые годы жизни не даст основания исключить ФД как вероятный компонент, так как очаги ФД могут появляться отсроченно, к 5–6 годам [16]. Перспективной альтернативой остеогаммасцинтиграфии может быть МРТ всего тела — метод без лучевой нагрузки и позволяющий оценить очаги ФД с морфологической, а не функциональной точки зрения. Но в любом случае общее исследование всего скелета для решения вопроса о наличии/отсутствии ФД рекомендуется проводить после 5–6 лет [16]. Поэтому, если бы девочка

из описываемого нами случая попала на обследование впервые сейчас, в возрасте 2,5 года, то тактика по диагностике ФД немного бы отличалась. В первую очередь было бы проведено исследование угрожаемых по переломам костей скелета, где наличие или отсутствие очагов ФД может повлиять на тактику ведения: нижние конечности, позвоночник и череп. Исследование костей таза, нижних конечностей и позвоночника провели бы с помощью рентгенографии в прямой проекции, тогда как МРТ головного мозга (под наркозом с учетом возраста) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) черепа были бы проведены только в случае видимых деформаций черепа, и/или данных за патологию зрения и/или слуха, и/или подозрение на облитерацию ППН по жалобам и результатам осмотра соответствующих специалистов.

Для оценки очагов ФД черепа в последнее время мы стали чаще применять МРТ головного мозга: по этому методу можно определить присутствие очагов ФД, вовлеченность в патологический процесс каналов зрительных нервов, слуховых каналов и костей внутреннего и среднего уха, оценить компрессию зрительных нервов, наличие аденомы гипофиза при СТГ-гиперсекреции. МР-ангиография также может иметь большое значение в случаях ФД черепа для своевременного выявления аномалий сосудов на фоне ФД, угрожающих по развитию кровоизлияний [17]. МСКТ, с другой стороны, уже детально описывает локализацию и распространенность очагов ФД и необходима в случае решения вопроса об оперативном вмешательстве на костях лицевого или мозгового черепа. Вопрос об оперативном лечении рассматривается челюстно-лицевыми и/или нейрохирургами при значимых нарушениях функций носового дыхания, слуха, острых и/или быстро прогрессирующих нарушениях зрения на фоне компрессии каналов зрительных нервов, быстрой прогрессии очагов с формированием социально неприемлемых деформаций, острых состояний при кровоизлияниях на фоне ФД [18, 19].

Гиперфункция гонад — частый признак синдрома **МОБ** [6, 14]. У девочек она проявляется периодическим возникновением эстроген-секретирующих кист яичников, провоцирующих эпизоды выделений из половых путей и увеличения молочных желез с обратным развитием [6, 14]. Кисты, как правило, нивелируются самостоятельно в течение нескольких недель. Пока есть киста яичника — повышен уровень эстрогенов и есть проявления полового развития, как только киста нивелировалась — признаки полового развития также сходят на нет. Такое волнообразное течение преждевременного полового развития — характерная особенность синдрома **МОБ**, которая отмечалась и в описываемом нами случае. При выявлении первого эпизода эстроген-секретирующей кисты яичника в 2,5 года была выбрана наблюдательная тактика, так как оставалось неизвестным, будут ли отмечаться у девочки частые рецидивы кист в будущем, что потребовало бы назначения антиэстрогенной терапии, или же эпизоды гиперэстрогении будут возникать достаточно редко, чтобы не иметь клинического значения (то есть не оказывать значимого влияния на темпы прогрессии костного возраста и конечный рост). Уже к 4,5 года стало очевидно, что гиперфункция яичников носит активный характер, обуславливая частые эпизоды повышения эстрадиола крови

и прогрессию костного возраста на этом фоне. Такое активное течение периферического преждевременного полового развития (пППР) — с прогрессирующим опережением костного возраста на фоне частых эпизодов гиперэстрогемии — явилось показанием для назначения антиэстрогенной терапии. [15]. К сожалению, отсутствует таргетная терапия, которая предотвратила бы появление эстроген-секретирующих кист, но есть возможность и даже выбор патогенетического лечения с целью торможения темпов прогрессии костного возраста и улучшения конечного роста.

В арсенале антиэстрогенной терапии, применяемой при синдроме МОБ у девочек, в настоящее время можно выделить две группы препаратов: блокаторы биосинтеза эстрогена (ингибиторы ароматазы — летрозол) и антагонисты эстрогеновых рецепторов (фулвестрант, тамоксифен). Решая вопрос об антиэстрогенной терапии, мы ориентировались на доступные на тот момент результаты опубликованных зарубежных исследований. На момент назначения лечения было доступно больше данных об эффективности и безопасности применения фулвестранта. По летрозолу были данные исследования от 2007 г., проведенные Collins M.T. et al. (National Institutes of Health, NIH, США), согласно которому на фоне лечения улучшался ростовой прогноз, но, с другой стороны, были случаи увеличения в объеме яичников и один случай перекрута кисты на фоне приема препарата (n=9, средний возраст на момент начала терапии 3–8 лет, продолжительность терапии 12–36 мес.) [20]. Тамоксифен является неполным антагонистом эстрогеновых рецепторов — блокирует эффекты эстрогенов на хондроциты и молочные железы, но опосредует их действие на эндометрий [21]. Применение его при синдроме МОБ показало эффективность в виде торможения прогрессии костного возраста, но, с другой стороны, лечение им должно проводиться с осторожностью ввиду риска гиперплазии и перерождения эндометрия [22, 23]. По фулвестранту в 2012 г. было опубликовано исследование 30 девочек, получавших терапию в дозе 4 мг/кг/мес в течение года, по результатам которого отмечалось значимое снижение темпов прогрессии костного возраста при отсутствии серьезных побочных эффектов [24]. Исходя из этих данных, для девочки была выбрана терапия фулвестрантом. В настоящее время мы располагаем результатами более длительного исследования эффективности и безопасности летрозола при синдроме МОБ (проведенное также NIH, США), которое позволяет рекомендовать этот препарат при инициации антиэстрогенной терапии по поводу пППР на фоне синдрома МОБ. Исследование было опубликовано в 2016 г. и демонстрировало высокую эффективность летрозола в плане блокирования прогрессии костного возраста без отмеченных побочных эффектов и без изменений по размерам матки и объему яичников (n=28, средний возраст на момент начала терапии $4,6 \pm 1,7$, средняя длительность терапии $4,1 \pm 2,6$ года). Ни один из препаратов среди показаний к применению не имеет диагноза пППР, в связи с чем назначение лечения возможно только решением консилиума/врачебной комиссии с участием экспертов федерального уровня.

Оценивая эффективность антиэстрогенной терапии при синдроме МОБ, недостаточно полагаться лишь на темпы прогрессии костного возраста, так как возмож-

ным вариантом течения пППР может быть долгий период отсутствия эпизодов гиперэстрогемии. В этом случае торможение прогрессии костного возраста и полового развития будет обусловлено не эффективностью лечения, а длительным периодом ремиссии. На протяжении всех 7 лет наблюдения девочке проводилось регулярное УЗИ органов малого таза с оценкой уровня эстрадиола, минимум раз в полгода. За этот период эстроген-секретирующие кисты яичников выявлялись регулярно, тогда как костный возраст перестал прогрессировать через год после начала терапии (см. рис. 4), что мы рассматриваем как доказательство эффективности терапии фулвестрантом.

Динамическое УЗИ малого таза важно не только для девочек, получающих антиэстрогенную терапию, но и для детей без лечения пППР. Во-первых, эпизоды гиперэстрогемии могут не сопровождаться яркими проявлениями, когда незначительное напряжение молочных желез и беловатые выделения из половых путей проходят незамеченными. В этих случаях плановое регулярное УЗИ выявит субклинические эстроген-секретирующие кисты, и последующий анализ серии таких исследований даст объективное понимание активности течения пППР. Во-вторых, анализ всех случаев кист яичников в динамике имеет значение при определении показаний к цист/овариэктомии. Кисты при синдроме МОБ, как правило, быстро нивелируются, но есть случаи их длительной персистенции; регулярное УЗИ позволяет отличить организовавшиеся кисты с низким шансом самостоятельного нивелирования от повторных эпизодов новых кист и решить вопрос о необходимости цистэктомии. В зависимости от распределения мутантных аллелей кисты могут возникать в одном либо в обоих яичниках; при доказанном одностороннем характере гиперфункции есть возможность провести овариэктомию, что может иметь значение для женщин, у которых активная гиперфункция гонады нарушает овуляцию и препятствует зачатию [25]. Показательно, что в описываемом случае более редкое проведение УЗИ могло бы привести к ложному заключению об одностороннем характере процесса: большую часть эпизодов кисты выявлялись в основном в правом яичнике, однако один случай двусторонних кист в 7,9 года опроверг вероятность односторонней гиперфункции гонад у девочки.

Патология щитовидной железы при синдроме МОБ может проявляться многоузловым зобом и/или тиреотоксикозом. У девочки многоузловой зоб определялся уже с 2,5 года жизни, но функциональная активность щитовидной железы никогда не была повышена. Напротив, с 4,5 года у девочки отмечается сниженный T4св при нормальном уровне T3св и низком уровне ТТГ, что больше соответствует вторичному гипотиреозу. Можно было бы предполагать, что он развился на фоне приема аналога соматостатина, но все же изменения в тиреоидном профиле стали отмечаться еще до назначения октреотида (табл. 6). Возможно, деформация гипофиза на фоне фиброзной дисплазии могла привести к функциональной недостаточности тиреотрофов, хотя описаний подобного осложнения среди опубликованных случаев синдрома МОБ найдено не было. Эхографические изменения щитовидной железы при синдроме МОБ разнообразны, как правило, доброкачественны, но могут иметь тенденцию

к прогрессирующему увеличению в динамике. У девочки множественные кистозные образования привели к формированию характерной для синдрома МОБ эхо-картины «голландского сыра» (см. рис. 5). С момента их выявления не отмечалось значимой отрицательной динамики ни по размерам, ни по эхо-характеристикам образований, в связи с чем продолжается наблюдение за морфофункциональными параметрами щитовидной железы в динамике.

На момент первого исследования в 2,5 года были установлены пППР, многоузловой зоб и ФД. Другие компоненты заболевания были выявлены позднее, однако возраст их диагностики необязательно совпадает с возрастом манифестации этих компонентов. Анализируя данные первого обследования, можно обратить внимание на базальный уровень СТГ, соответствовавший 2,2 нг/мл. Такое значение не исключает, что СТГ-гиперсекреция уже отмечалась в тот момент, но, с другой стороны, и утверждать этого нельзя, не имея результатов СТГ-супрессивного теста и учитывая возможность повышенной секреции гормона роста на фоне отмечавшейся в тот период гиперэстрогемии [26, 27]. Своевременное выявление СТГ-гиперсекреции при синдроме МОБ имеет особенно важное значение в случаях, когда есть очаги ФД в черепе: отсутствие раннего назначения лечения по поводу СТГ-гиперсекреции приводит к прогрессированию ФД черепа с развитием функциональных нарушений, в первую очередь со стороны органов зрения [10, 28]. Достоверные данные о наличии СТГ-гиперсекреции у девочки были получены в 5 лет. На тот момент уже имелись видимая деформация черепа и стеноз каналов зрительных нервов (см. таблицу 1). Начальная доза терапии аналогом соматостатина была небольшой — 10 мг/мес — но и ее мы пробовали снижать, когда отметили снижение скорости роста у девочки к 5,8 года. Возможность торможения роста на фоне такой дозы аналога соматостатина еще не встречалась в нашей практике. Кроме того, на темпы роста девочки могли оказать влияние нарушение обмена фосфора и прогрессирующая ФД нижних конечностей. К возрасту 5,8 года уже было 2 перелома костей правой конечности, сформировалась деформация бедренных костей по типу пастушьих посохов с укорочением правой ноги, самостоятельные передвижения стали практически невозможны, уровень фосфора уже показывал тенденцию к снижению (см. табл. 1, 4, 6). Тем не менее влияние октреотида на линейный рост, видимо, все же было, учитывая, что на фоне снижения дозы темпы роста улучшились. Но то же время в динамике отмечалось нарастание уровней ИФР и СТГ, прогрессирование ФД черепа и снижение остроты зрения. Взвесив риски высокой дозы октреотида для роста и ее потенциальную пользу для состояния черепа, был сделан выбор в пользу последнего, и доза была вновь повышена, сначала до 10 мг/мес, а затем и до 15 мг/мес.

Если СТГ-гиперсекреция усугубляет течение ФД черепа, то гипофосфатемия может вносить вклад в состояние очагов любой локализации, как показал ряд исследований, проведенных NIH. Анализ 35 пациентов с синдромом МОБ и изолированной ФД (из них с гиперфосфатурией $n=12$, с другими эндокринопатиями $n=15$ и только с ФД $n=8$) показал, что у детей с ФД и гиперфосфатурией переломы возникают раньше и чаще, чем у детей с ФД

без нарушения обмена фосфора [29]. По результатам сравнительного исследования 84 пациентов со сколиозом на фоне синдрома МОБ и 54 пациентов с синдромом МОБ без патологии позвоночника была выявлена значимая разница между степенью тяжести ФД в 2 группах (12 баллов у пациентов без сколиоза и от 34,6 до 64,4 у пациентов со сколиозом) и частотой встречаемости двух компонентов — тиреотоксикоза (с тиреотоксикозом без сколиоза — 20%, с тиреотоксикозом и тяжелым течением сколиоза — 78%) и гипофосфатемии (с гипофосфатемией без сколиоза 11%, с гипофосфатемией и тяжелым течением сколиоза 61%) [30]. Развитие базиллярной инвагинации на фоне ФД было отмечено при синдроме МОБ у пациентов, имевших тиреотоксикоз, гипофосфатемию, пППР (пациенты с ФД черепа — $n=158$, из них базиллярная инвагинация — $n=12$). Кроме того, гипофосфатемия может обусловить мышечную слабость, болевой синдром, снижение темпов роста.

С одной стороны, приведенные данные демонстрируют клиническую значимость гипофосфатемии для тяжести течения синдрома МОБ и обосновывают необходимость заместительной терапии препаратами фосфора. С другой стороны, нельзя игнорировать побочный эффект от приема фосфора — нефрокальциноз. Принимая его во внимание, мы стремимся назначать фосфор в уверенности, что потенциальная польза от препарата перевесит значимость побочного эффекта. Это поднимает вопрос — какое снижение фосфора считать клинически значимым для инициации терапии препаратом фосфора. У взрослых гипофосфатемией считается снижение фосфора менее 0,8 ммоль/л. У детей уровень фосфора крови колеблется в разные периоды жизни и, оценивая его значение, необходимо принимать во внимание пол и возраст. При этом, по разным исследованиям, границы референсных значений различаются [31–33]. Хотя причиной гипофосфатемии является нарушение на уровне почечных канальцев, как видно из таблицы 5, повышенная экскреция фосфора с мочой при синдроме МОБ не сразу привела к снижению фосфора крови у девочки: индекс максимальной реабсорбции фосфатов у девочки варьирует от 71 до 80% с 5,8 года, тогда как гипофосфатемия по одному из трех приведенных вариантов нормы выявляется с 7,9 года и по двум из трех вариантов нормы — с 8,7 года. К сожалению, нами не было проведено изначальное УЗИ почек до начала терапии, и мы не можем судить о наличии эхо-признаков уплотнения чашечно-лоханочной системы до начала приема препарата, но в любом случае с дополнительным приемом фосфора повышается нагрузка на почечный фильтр и риск прогрессии признаков нефрокальциноза растет. Эти соображения привели к отмене терапии в 7,9 года. За время терапии с 5,8 до 7,9 года произошел один перелом левой бедренной кости, появились признаки сколиоза, прогрессировали очаги ФД черепа; при этом присутствовали другие факторы с доказанным негативным действием на состояние костной ткани — тяжелое течение ФД, СТГ-гиперсекреция — что делает затруднительной оценку вклада терапии фосфором в течение заболевания. Уровень фосфора у девочки продолжает снижаться без значимой динамики показателей реабсорбции фосфора, что, скорее всего, вновь поднимет вопрос о необходимости терапии в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром МОБ — тяжелое мультисистемное заболевание, характеризующееся пятнами цвета кофе-с-молоком, ФД костей, автономной эндокринной гиперфункцией и рядом неэндокринных проявлений.

Первые компоненты синдрома МОБ могут возникать на 1-м году жизни, но диагностика заболевания при этом может быть отсрочена до появления специфических клинических проявлений, среди которых — преждевременное половое развитие волнообразного течения. При случайном выявлении одного характерного компонента следует проявить настороженность и оценить возможность наличия синдрома МОБ.

При выявлении синдрома МОБ необходимо составить индивидуальный план ведения пациента с регулярным скринингом для своевременной диагностики новых компонентов.

Каждое проявление заболевания протекает со своей степенью тяжести, когда одни компоненты требуют только наблюдения, другие поддаются поддерживающей/блокирующей терапии. При тяжелом течении компонент заболевания может прогрессировать, несмотря на проводимые меры по лечению и профилактике.

ФД при тяжелом прогрессирующем течении обуславливает рецидивирующие переломы и деформацию костей с риском развития значимых функциональных нарушений.

Преждевременное половое развитие при синдроме МОБ носит периферический характер на фоне эстроген-секретирующих кист. Для объективной оценки активности пППР следует проводить регулярное УЗИ малого таза. При частых рецидивах кист с прогрессией костного возраста и ухудшением ростового прогноза следует рассмотреть вопрос о назначении антиэстрогенной терапии.

Одним из вариантов патологии щитовидной железы при синдроме МОБ может быть многоузловой зоб с формированием множественных кистозных образований, который в отсутствие признаков злокачественности

и значимого нарастания объема, как правило, позволяет придерживаться наблюдательной тактики годами.

СТГ-гиперсекреция требует назначения терапии аналогами соматостатина с коррекцией дозы при признаках декомпенсации для возможного предупреждения прогрессии очагов ФД черепа.

Гиперфосфатурия при синдроме МОБ может длительное время сопровождаться нормофосфатемией, вопрос о сроках назначения фосфора решается индивидуально; перед инициацией терапии следует проводить исследование почек для оценки потенциальной пользы и вреда планируемого лечения.

Многообразие клинических проявлений синдрома и особенности их течения в динамике определяют необходимость индивидуального подхода к терапии и наблюдению пациентов с синдромом МОБ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Аналитическая работа авторов выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Гирш Я.В. — существенный вклад в концепцию исследования, написание статьи; Карева М.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Маказан Н.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Давыгора Е.Н. — существенный вклад в концепцию исследования, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- McCune DJ, Bruch H. Osteodystrophia fibrosa: Report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature. *Am. J. Dis. Child.* 1937;54(4):806-848. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1937.01980040110009>
- Albright F, Scoville B, Sulkowitch HW. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and a gonadal dysfunction further observations including the report of two more cases. *Endocrinology.* 1937;216(17):727-746. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-22-4-411>
- Брайцев Б.Р. *Osteodystrophia fibrosa localisata*. Ленинград: Вестник хирургии и пограничных областей; 1928. P. 301-315. [Braytcev BR. *Osteodystrophia fibrosa localisata*. Leningrad: Vestnik hirurgii i pogranichnih oblastey; 1928. P. 301-315 (In Russ.).]
- 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>
- 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>
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-s1-s4>
- 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>
- Satomura Y, Bessho K, Kitaoka T, et al. Neonatal cholestasis can be the first symptom of McCune-Albright syndrome: A case report. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(2):7-14. doi: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i2.7>
- Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin. Genet.* 1986;29(4):321-324. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1986.tb01261.x>
- Boyce AM, Glover M, Kelly MH, et al. Optic Neuropathy in McCune-Albright Syndrome: Effects of Early Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E126-E134. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2111>
- Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. A Case of Neonatal McCune-Albright Syndrome with Cushing Syndrome and Hyperthyroidism. *Acta Paediatr.* 1991;80(10):984-987. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11769.x>
- Lourenço R, Dias P, Gouveia R, et al. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: A case report. *J Med Case Rep.* 2015;9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0689-2>
- Schulz E, Klohs S, Königs I, et al. Case Report: Neonatal McCune-Albright Syndrome with Juvenile Ovarian Granulosa Cell Tumor in a 4 Months Old Girl. *European Society for Paediatric Endocrinology.* 2018.

14. Роль нарушений пострецепторного сигналинга в развитии мультигормональной резистентности и автономной гиперфункции эндокринных желез у детей. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. [Rol narusheniy postreceptornogo signala v razvitiy multigormonalnoy rezistentnosti i avtonomnoy giperfunkcii endokrinnykh zhelez u detey. FGBU «NMIЦ endokrinologii» (In Russ.)]. [Internet]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/science/dissertacionnyy-sovet/dissertacii/rol-narusheniy-postreceptornogo-signalina-v-razvitiy-multigormonalnoy>. Ссылка активна на 29.03.2021.
15. 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>
16. Hart ES, Kelly MH, Brilante B, et al. Onset, Progression, and Plateau of Skeletal Lesions in Fibrous Dysplasia and the Relationship to Functional Outcome. *J Bone Miner Res*. 2007;22(9):1468-1474. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070511>
17. Grob F, Clark J, Zacharin M. Severe Fibrous Dysplasia in McCune-Albright Syndrome: A Need for Continuous Surveillance. *Horm. Res. Paediatr*. 2020;93(6):402-408. doi: <https://doi.org/10.1159/000511752>
18. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, et al. Surgery versus Watchful Waiting in Patients with Craniofacial Fibrous Dysplasia – a Meta-Analysis. *PLoS One*. 2011;6(9):e25179. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025179>
19. Lee J, FitzGibbon E, Chen Y, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(S1):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S1-S2>
20. 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>
21. Michael H, Härkönen PL, Kangas L, et al. Differential effects of selective oestrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, ospemifene and raloxifene on human osteoclasts in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;151(3):384-395. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707232>
22. 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)
23. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(4):1495-1501. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2962>
24. 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>
25. Lavoué V, Morcel K, Bouchard P, et al. Restoration of ovulation after unilateral ovariectomy in a woman with McCune-Albright syndrome: a case report. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):131-134. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0482>
26. Frantz AG, Rabkin MT. Effects of Estrogen and Sex Difference on Secretion of Human Growth Hormone I. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25(11):1470-1480. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-25-11-1470>
27. Ross JL, Pescovitz OH, Barnes K, et al. Growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Pediatr*. 1987;110(3):369-372. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(87\)80496-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80496-1)
28. Cutler CM, Lee JS, Butman JA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1011-1017. doi: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000254440.02736.e3>
29. Leet AI, Chebli C, Kushner H, et al. Fracture Incidence in Polyostotic Fibrous Dysplasia and the McCune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res*. 2003;19(4):571-577. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301262>
30. Berglund JA, Tella SH, Tuthill KF, et al. Scoliosis in Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Factors Associated With Curve Progression and Effects of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1641-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3446>
31. Soldin SJ et al. Pediatric reference ranges for phosphate on the Hitachi 747 analyzer // *Clin. Chem*. 1997; 43:S198. (Abstract).
32. Soldin SJ, Hunt C, Hicks JM. Pediatric reference ranges for Phosphorus on the Vitros 500 Analyzer. *Clin Chem*. 1999;45:A22.
33. Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem*. 1988;34(8):1622-1625. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.8.1622>
34. Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 1998;35(2):201-206. doi: <https://doi.org/10.1177/000456329803500203>

Рукопись получена: 29.11.2021. Одобрена к публикации: 12.12.2021. Опубликовано online: 28.04.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гирш Яна Владимировна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней Медицинского института Сургутского государственного университета [Girsh Yana, MD, Full Professor]; адрес: БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1 [address: Lenina st. 1, Surgut, 628412, Russian Federation, 628412], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>; SPIN-код: 6683-8810; e-mail: prof.girsh@yandex.ru

Маказан Надежда Викторовна, педиатр-эндокринолог, к.м.н., научный сотрудник Института детской эндокринологии [Makazan Nadezhda, MD, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3832-6267>; SPIN-код: 7156-6517; e-mail: nmakazan@yandex.ru

Карева Мария Андреевна, педиатр-эндокринолог, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии [Kareva Maria, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Давыгора Екатерина Николаевна, врач детский эндокринолог [Davygora Ekaterina, pediatric endocrinologist]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0438-3582>; SPIN-код: 7172-9112; e-mail: katushadavygora611@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гирш Я.В., Карева М.А., Маказан Н.В., Давыгора Е.Н. Ранняя манифестация и прогрессирующее многокомпонентное течение синдрома МакКьюна–Олбрайта–Брайцева у девочки 9 лет: клинический случай и обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 72-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12847>

FOR CITATION:

Girsh YV, Kareva MA, Makazan NV, Davygora EN. Early manifestation and progressive multicomponent current of McCune-Albright-Braitsev syndrome in a girl 9 years old: a clinical case and literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):72-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12847>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ»



© В.А. Петеркова¹, О.Б. Безлепкина¹, Т.Ю. Ширяева¹, Т.А. Вадина^{1*}, Е.В. Нагаева¹, О.А. Чикулаева¹, Е.В. Шредер¹, М.Б. Конюхова², Н.А. Макрецкая¹, Е.А. Шестопалова³, В.Б. Митькина²

¹Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский центр неонатального скрининга Морозовской детской городской клинической больницы, Москва, Россия

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

Врожденный гипотиреоз является актуальной проблемой детской эндокринологии, но своевременная диагностика и лечение позволяют предотвратить развитие тяжелых случаев заболевания. Разработанные клинические рекомендации являются рабочим инструментом практикующего врача, их целевая аудитория — это детские эндокринологи и педиатры. В них кратко и логично изложены основные положения об определении заболевания, эпидемиологии, классификации, методах диагностики состояния и лечения, базирующихся на принципах доказательной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинические рекомендации; врожденный гипотиреоз; дети.

CLINICAL GUIDELINE OF «CONGENITAL HYPOTHYROIDISM»

© Valentina A. Peterkova¹, Olga B. Bezlepina¹, Tatyana U. Shiryayeva¹, Tatiana A. Vadina^{1*}, Elena V. Nagaeva¹, Olga A. Chikulaeva¹, Ekaterina V. Shreder¹, Marina B. Konuhova², Nina A. Makretskaya¹, Elena A. Shestopalova³, Valentina B. Mitkina²

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Moscow Neonatal screening center, Morozovskaya Children's Hospital, Moscow, Russia

³Medical Genetic Research Bochkov's center, Moscow, Russia

Congenital hypothyroidism is an important issue of pediatric endocrinology at which timely diagnosis and treatment can prevent the development of severe cases of the disease. The developed clinical guidelines are a working tool for a practicing physician. The target audience is pediatric endocrinologists and pediatricians. They briefly and logically set out the main definition of the disease, epidemiology, classification, methods of diagnosis and treatment, based on the principles of evidence-based medicine.

KEYWORDS: clinical guideline; congenital hypothyroidism; children.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГ	— врожденный гипотиреоз
ГГС	— гипоталамо-гипофизарная система
ГП	— гипопитуитаризм
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
MPT	— магнитно-резонансная томография
ППР	— преждевременное половое развитие
ТГ	— тиреоглобулин
ТРГ	— тиреотропин-релизинг-гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
SD	— стандартное отклонение
SDS	— коэффициент стандартного отклонения
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин

ЦНС	— центральная нервная система
IQ	— intelligence quotient (с англ. коэффициент интеллекта)
WISC	— Wechsler Intelligence Scale for Children (тест Векслера)

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гипотироксинемия — недостаточность тиреоидных гормонов.

Неонатальный скрининг — массовое обследование всех новорожденных детей на гипотиреоз с определением ТТГ в капиллярной крови, позволяющее выявить большинство случаев заболевания на доклиническом этапе и своевременно назначать заместительную терапию.

Дисгенезия ЩЖ — структурное нарушение щитовидной железы, связанное с дефектом эмбрионального развития тиреоидной ткани, проявляющееся аплазией, гемиагенезией, гипоплазией или эктопией (дистопией).

Дисгормоногенез — нарушение выработки или транспорта тиреоидных гормонов, возникающее



вследствие ферментативных дефектов (органификации йода, синтеза тиреоглобулина, тиреопероксидазы и т. д.).

Первичный гипотиреоз — клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции тиреоидных гормонов по причине первичной патологии в самой ЩЖ.

Вторичный гипотиреоз — клинический синдром, развивающийся вследствие недостаточной продукции ТТГ при отсутствии первичной патологии самой ЩЖ, приводящей к снижению ее функции.

Транзиторный гипотиреоз — состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением ТТГ.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ.

1.1. Определение заболевания или состояния.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременно начатого лечения [1].

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

ВГ — гетерогенная по этиологии группа заболеваний, обусловленных чаще всего морфофункциональной незрелостью ЩЖ, реже — гипоталамо-гипофизарной системы (ГТС).

Гипотироксинемия приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга.

Необратимость повреждений ЦНС при врожденном гипотиреозе в условиях отсутствия лечения связана с особенностями роста и созревания головного мозга новорожденного.

В период максимального роста и активного нейрогенеза, который приходится на первые 6 мес жизни ребенка, мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критическом периоде наиболее быстрого развития ЦНС задерживает ее созревание, приводя к необратимой умственной отсталости [2–6].

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

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000–4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000–7000 новорожденных в Японии.

У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. Распространенность ВГ в Российской Федерации, по результатам неонатального скрининга, составляет 1 случай на 3600 новорожденных (1997–2015) [2, 7].

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

E03.0 Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом. Зоб (нетоксический) врожденный паренхиматозный.

E03.1 Врожденный гипотиреоз без зоба. Аплазия щитовидной железы (с микседемой). Врожденная атрофия щитовидной железы.

E07.1 Дисгормональный зоб. Семейный дисгормональный зоб. Синдром Пендреда.

E07.8 Другие уточненные болезни щитовидной железы. Дефект тироксинсвязывающего глобулина. Кровоизлияние в щитовидную железу. Инфаркт щитовидной железы. Синдром нарушения эутиреоза.

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

По уровню поражения (наиболее распространенная на сегодняшний день).

Первичный гипотиреоз.

Дисгенезия щитовидной железы (нарушение строения и закладки):

- агенезия;
- гипоплазия;
- гемиагенезия;
- дистопия (язычная, подъязычная, срединная, загрудинная).

Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов):

- дефект транспорта йода (мутация гена *SLC5A5 (NIS)*);
- дефект пероксидазной системы (мутация генов *TPO, DUOX2, DUOX2A2*);
- дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*);
- синдром Пендреда (мутация гена *SLC26A4*);
- дефект дейодирования (мутация гена *IYD*).

Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный):

- сочетанный дефицит гипофизарных гормонов (гипопитуитаризм);
- изолированный дефицит тиреотропного гормона (ТТГ).

Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам (мутации генов *TRHA* и *TRHB*).

Транзиторный гипотиреоз.

По степени тяжести.

Латентный (субклинический) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного тироксина (T_4).

Манифестный — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного T_4 , наличие клинических проявлений.

Тяжелого течения (осложненный), при котором может быть кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

По степени компенсации:

- **компенсированный;**
- **декомпенсированный.**

Осложненный гипотиреоз (как правило, не распознанные вовремя, запущенные случаи заболевания) без своевременно назначенной и правильно подобранной заместительной медикаментозной терапии может привести к развитию гипотиреоидной (микседематозной) комы.

В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный ВГ. Среди первичного гипотиреоза 85% случаев являются спорадическими, большинство из них обусловлено дисгенезией (эмбриопатией) щитовидной железы (ЩЖ). По данным различных авторов, агенезия ЩЖ встречается в 22–42% случаев, в 35–42% случаев ткань железы эктопирована, в 24–36% имеет место гипоплазия ЩЖ [8–12].

Гораздо реже (5–10%) встречаются вторичный или третичный ВГ, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом (ГП) [9–13].

Особой формой ВГ является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма заболевания чаще всего наблюдается в регионах, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы организации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов ЩЖ плода. Описана трансплacentарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ [1].

В связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза в последние годы во многом изменились. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ, дефектам синтеза тиреоидных гормонов, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси. Отсутствие специфических симптомов, характерных для определенного генетического дефекта, не позволяет проводить изолированную диагностику одного гена для идентификации мутации. Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ, однако показано, что нарушение закладки этого жизненно важного органа ассоциировано с мутациями генов только в 2% случаев, в остальных случаях причина остается неизвестной. В структуре наследственных форм заболевания преобладающими причинами развития ВГ являются дефекты генов дисгормонотенеза, о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетического анализа [10–17].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**Клинические проявления гипотиреоза.**

Клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста [1, 14–18]. В детском возрасте они зависят от периода манифестации заболевания, длительности синдрома гипотиреоза и сроков начала заместительной терапии. На 1-м месяце жизни ребенка, когда ранняя диагностика крайне важна, типичная клиническая картина ВГ наблюдается всего в 10–15% случаев.

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- перенесенная беременность (более 40 нед);
- большая масса тела при рождении (более 3500 г);
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика,
- плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянущаяся желтуха.

У детей более старшего возраста (после 5–6 мес) клинические проявления гипотиреоза схожи с проявлениями у взрослых. Помимо этого, при отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

Отстает развитие моторики:

- дети вялы, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойств при голоде;
- не интересуются игрушками;
- поздно начинают сидеть, ходить.

Кожные покровы:

- сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь;
- волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают. Характерна себорея волосистой части головы, лба, век;
- ногти ломкие, с трещинами;
- отмечается медленный рост волос и ногтей.

Характерен комплекс респираторных симптомов:

- затрудненное носовое дыхание;
- стридор;
- цианоз носогубного треугольника;
- низкий, грубый голос;
- частые простудные заболевания.

Выражены:

- адинамия;
- гипотония мышц: выпуклый живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота;
- осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями;
- частые запоры, метеоризм.

Характерны:

- постнатальное отставание в росте;
- прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте >1 года)) для соответствующего хронологического возраста и пола;
- выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентилля или ниже 2 стандартных отклонений (<-2,0 SDS) от средней в популяции для соответствующего хронологического возраста и пола);
- пропорции тела близки к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений).

Характерны:

- недоразвитие костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей черепа;
- широкая западающая переносица;
- гипертелоризм;
- позднее закрытие большого и малого родничков;
- позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена.

Характерны:

- приглушенные тоны сердца;
- брадикардия;
- функциональный шум;
- расширенные границы сердца;
- пониженное артериальное и пульсовое давление;
- задержка полового созревания [1].

Транзиторный гипотиреоз новорожденных — состояние временной (преходящей) гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Транзиторное повышение уровня ТТГ в большинстве случаев связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде.

Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:

- у новорожденных, чьи матери во время беременности находились в состоянии дефицита или избытка йода;
- у новорожденных с низкой массой тела при рождении (<1500 г) и недоношенных детей (гестационный возраст <36 нед);
- у детей с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией;
- у детей, рожденных от матерей с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- у детей, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипотиреоидных препаратов по поводу болезни Грейвса. У таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка наблюдается тенденция к его уменьшению;
- у детей с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз. Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, то есть в поликлинических условиях, при повторном определении концентраций ТТГ и свободного T_4 в сыворотке на фоне отмены заместительной терапии.

Предикторы транзиторного гипотиреоза:

- исходно нормальный уровень свободного T_4 ;
- ТТГ капиллярной крови менее 30 мЕд/л на этапе скрининга.
- низкая доза левотироксина натрия в течение первого года жизни (уровень убедительности рекомендаций (УУР) — В; уровень достоверности доказательств (УДД) — 2) [18].

Вторичный гипотиреоз чаще всего является следствием гипопитуитаризма (ГП), поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа, гипогликемии, микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет заподозрить правильный

диагноз. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1*, *PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других тропных гормонов. Врожденный изолированный дефицит ТТГ — крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSH* α - и β -субъединиц [15–17, 19–23].

По сравнению с первичным, вторичный гипотиреоз характеризуется более стертой и мягкой клинической картиной. При вторичном гипотиреозе концентрации общего и свободного T_4 снижены, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным. Транзиторный вторичный гипотиреоз чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных. Он может быть обусловлен незрелостью ГС или ГП. Отличить истинный вторичный гипотиреоз от транзиторного вторичного гипотиреоза очень сложно. Снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. К 1–2-му месяцу жизни уровни T_4 и T_3 в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их веса и развития [18, 20, 24, 25].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ.**Критерии установления диагноза**

Основная цель скрининга на ВГ — максимально раннее выявление всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови. Дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования для правильной диагностики заболевания [6, 14, 20, 21–32].

Рекомендуется диагностировать ВГ у новорожденных согласно результатам неонатального скрининга на ВГ и/или исследования уровня ТТГ в крови, уровня T_4 (св.) в сыворотке крови [1, 2, 14, 21–27] (УУР — С; УДД — 3).

Рекомендуется исследование уровня ТТГ в крови у новорожденного не позднее 5 сут жизни (оптимальный срок — полные 3-и сутки) в пятне цельной крови [1, 2, 14, 21–27] (УУР — С; УДД — 4).

Рекомендовано обследование и дальнейшее наблюдение детей в три этапа [1, 2, 14, 21–27].

- I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника;
- II этап — медико-генетическая лаборатория;
- III этап — детская поликлиника [1, 19].

I этап — родильный дом, стационар, детская поликлиника.

У всех доношенных новорожденных анализ крови на скрининг (капиллярная кровь из пятки) берут не позднее 5-х суток жизни (оптимально по прошествии полных 3-х суток с момента рождения), у недоношенных детей — на 7 и 14-й день жизни; капли (в количестве 6–8 капель) наносятся на специальную пористую фильтровальную бумагу.

Все образцы крови отсылают в специализированную медико-генетическую лабораторию.

II этап — медико-генетическая лаборатория.

В лаборатории проводят определение концентрации ТТГ в сухих пятнах крови.

Для диагностики ВГ применяется массовое определение ТТГ в капиллярной крови (например, АвтоДелфия Нео-тиреотропный гормон, метод флюориметрического анализа). Пороговые значения ТТГ определяются наборами применяемых тест систем в каждой лаборатории.

1. ТТГ капиллярной крови менее 9 мЕд/л у доношенного ребенка в возрасте 4–14 дней считается нормой.

2. ТТГ капиллярной крови выше 9 мЕд/л у доношенного ребенка в возрасте 4–14 дней требует повторного определения ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление ЛПУ для повторного забора крови (ретест) и доставки образца капиллярной крови в лабораторию неонатального скрининга для определения уровня ТТГ.

А. ТТГ капиллярной крови от 9,0 до 40,0 мЕд/л: в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и Т₄св. в **сыворотке или ретестирование (повторный забор капиллярной крови).**

Б. ТТГ капиллярной крови более 40,0 мЕд/л: в лаборатории повторно определяют ТТГ из того же образца крови, при получении аналогичного результата — проводят срочное уведомление поликлиники и забор венозной крови для определения ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке. **Не дожидаясь результатов, назначается заместительная терапия тиреоидными препаратами,** при невозможности получения результатов в день забора крови. Если полученные результаты окажутся в пределах нормальных значений, терапия будет отменена [1, 19].

Интерпретация результатов **ретестирования** в капиллярной крови:

- ТТГ капиллярной крови менее 9 мЕд/л (для детей от 4 до 14 дней) и 5 мЕд/л и менее (для детей старше 14 дней) — ребенок здоров;
- ТТГ капиллярной крови более 9 мЕд/л (для детей от 4 до 14 дней) и более 5 мЕд/л (для детей старше 14 дней) — уточняющая диагностика.

Интерпретация результатов исследования венозной крови (**уточняющая диагностика**):

- ТТГ в сыворотке **менее 6 мЕд/л**, свободный Т₄св. в пределах нормальных значений: ребенок здоров;
- ТТГ в сыворотке **от 6 до 20 мЕд/л** при нормальном уровне Т₄св. для соответствующего возраста у ребенка старше 3 нед (21 дня), показано:
 - а) проведение диагностических исследований с целью визуализации ЩЖ;
 - б) обсуждение с семьей двух возможных вариантов ведения ребенка: 1) немедленное начало терапии левотироксином натрия** с последующим ретестированием тиреоидной функции (определение ТТГ и Т₄св. в сыворотке) в более старшем возрасте на фоне отмены лечения или 2) воздержание от терапии до получения результатов повторного определения ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке, которое должно быть проведено через 2 нед.
- ТТГ в сыворотке **менее 20 мЕд/л**, Т₄св. **ниже нормальных значений** по возрасту (менее 10 пмоль/л): лечение левотироксином натрия** начинается незамедлительно;

- ТТГ в сыворотке **выше 20 мЕд/л**, даже при нормальных значениях Т₄св. незамедлительно назначается терапия левотироксином натрия**.

III этап — детская поликлиника.

На этом этапе за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение врачами-детскими эндокринологами [1, 19] (УУР — С; УДД — 4).

2.1. Жалобы и анамнез.

2.1.1. Период новорожденности.

Жалобы:

- на отечность лица;
 - большой язык;
 - низкий голос при плаче и крике;
 - затянувшуюся желтуху;
 - позднее отпадение пупочного канатика;
 - плохую эпителизацию пупочной ранки.
- В анамнезе — перенесенная беременность.

2.1.2. 1-й год жизни.

Жалобы:

- на вялость;
- адинамию;
- отсутствие беспокойства при мокрой пеленке и голоде;
- отсутствие интереса к игрушкам;
- задержку моторного развития: дети поздно начинают сидеть, ходить;
- запоры;
- сухость и шелушение кожных покровов;
- медленный рост волос и ногтей.

2.1.3. Дошкольный и младший школьный возраст

Жалобы:

- на сухость и шелушение кожных покровов;
- «мраморный» рисунок кожи;
- гипотермию;
- сухость, ломкость и усиленное выпадение волос;
- медленный рост волос и ногтей;
- запоры;
- отставание в психомоторном развитии;
- задержку роста.

2.1.4. Старший возраст.

Жалобы:

- на (см. 2.1.3);
- задержку полового развития.

Рекомендовано: сбор подробного анамнеза и жалоб у пациента для правильной постановки диагноза и назначения лечения. Необходимо обращать внимание на клинические симптомы гипотиреоза [1, 19] (УУР — С; УДД — 5).

2.2. Физикальное обследование.

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- большая масса тела при рождении (> 3500 г);
- отечность лица, губ, век, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;

- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче и крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Рекомендуется для диагностики ВГ у новорожденных педиатрам, неонатологам и эндокринологам использовать шкалу Апгар для детей в ВГ, помогающую заподозрить заболевание в ранние сроки. При сумме баллов более 5 следует заподозрить ВГ [1] (УУР — С; УДД — 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования.

Гормональные исследования.

Пациентам с ВГ рекомендовано:

- исследование уровня ТТГ в крови и T_4 св. сыворотки крови через 2 нед и 1,5 мес после начала лечения левотироксином натрия, назначенного по результатам скрининга;
- на первом году жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и T_4 св. сыворотки крови не реже 1 раза в 2–3 мес;
- после 1 года жизни контрольное исследование уровня ТТГ в крови и T_4 св. сыворотки крови не реже 2 раз в год;
- контрольное исследование уровня ТТГ в крови через 2 мес после каждого изменения дозирования левотироксина натрия [1, 19] (УУР — С; УДД — 5).

Дополнительные гормональные исследования.

Пациентам с ВГ рекомендовано по показаниям:

- исследование уровня свободного трийодтиронина (T_3 св.) в крови;
- исследование уровня тиреоглобулина в крови [1, 2, 19] (УУР — С; УДД — 5).

Ультразвуковое исследование ЩЖ.

УЗИ ЩЖ рекомендовано пациентам с ВГ:

- для диагностики аплазии ЩЖ;
- определения размеров ЩЖ;
- выявления узловых образований при врожденном зобе [1, 2, 19] (УУР С; УДД — 5).

Сцинтиграфия ЩЖ (с натрия пертехнетатом [^{99m}Tc]).

Сцинтиграфия ЩЖ **рекомендована** пациентам с ВГ при аплазии или эктопии по результатам УЗИ ЩЖ:

- для подтверждения аплазии ЩЖ;
- для определения дистопии ЩЖ [33, 34].

Можно проводить всем детям с ВГ, независимо от возраста, в том числе новорожденным.

Если при проведении сцинтиграфии ЩЖ не визуализируется, диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ (УУР — С; УДД-4).

Выполнение данной процедуры не должно мешать своевременному старту лечения левотироксином натрия. Оно проводится в короткие сроки до начала или в течение 7 дней после инициации заместительной гормональной терапии, либо на фоне отмены терапии в течение 2–3 нед. Применение натрия пертехнетата

[^{99m}Tc] обосновано свойством клеток ЩЖ накапливать данный радиофармацевтический препарат (наблюдаемый максимум накопления с 10-й по 30-ю минуту после введения), подобно йоду (в синтезе тиреоидных гормонов натрия пертехнетат [^{99m}Tc] не участвует, так как не подвергается органификации). Технеций обладает коротким периодом полураспада (~6 ч) и, соответственно, достаточно быстро полностью выводится из организма. В настоящее время накоплен длительный опыт (с 1960-х гг.) использования натрия пертехнетата [^{99m}Tc] в педиатрической практике при многих нозологиях и доказана его безопасность. По сравнению с натрия йодогиппуратом, ^{123}I , натрия пертехнетат [^{99m}Tc] применяется значительно чаще, его использование оправдано в первую очередь меньшей лучевой нагрузкой на организм, а также более низкой ценой и доступностью. Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста. В этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ). Существуют различные варианты дистопии ЩЖ: в корень языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ [1, 2, 19, 33, 34].

Молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование **рекомендовано** пациентам с ВГ после медико-генетического консультирования в семейных случаях заболевания или при сочетании с другой органной патологией:

- для верификации диагноза;
- определения тактики мониторинга и ведения пациента в сложных клинических случаях и семейных вариантах [35–43] (УУР — С; УДД — 4).

Показана высокая значимость молекулярно-генетического исследования для установки точного этиологического диагноза, результаты которого могут быть использованы при проведении пренатальной диагностики в случае подтверждения биаллельных мутаций или при доказанном доминантном наследовании заболевания (РАХ 8, НКХ 2-1).

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

3.1. Консервативное лечение.

Рекомендовано пациентам с ВГ:

- сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами левотироксина натрия [1];
- вся суточная доза левотироксина натрия вводится per os с небольшим количеством жидкости утром за 30–40 мин до завтрака. У маленьких детей допустимым считается введение препарата в растолченном и разведенном водой или грудным молоком виде, во время утреннего кормления [1, 19];

Таблица 1. Ориентировочные расчетные дозы левотироксина натрия у детей с ВГ [1]

Возраст	Мкг/кг/сут	Мкг/сут
Недоношенные новорожденные	8,0–10,0	
0–3 мес	10,0–15,0	15,0–50,0
3–6 мес	8,0–10,0	15,0–50,0
6–12 мес	6,0–8,0	50,0–75,0
1–3 года	4,0–6,0	75,0–100,0
3–10 лет	3,0–4,0	100,0–150,0
10–15 лет	2,0–4,0	100,0–150,0
старше 15 лет	2,0–3,0	100,0–200,0

- при тяжелых формах ВГ лечение следует начинать с минимальных доз #левотироксина натрия, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7–10 дней до ее оптимизации [1] (УУР — С; УДД — 5).

Критерии адекватности лечения ВГ:

- уровень T_4 св. в пределах референсных значений (нормализуется через 1–2 нед после начала лечения);
- уровень ТТГ в пределах референсных значений (нормализуется через 3–4 нед после начала лечения);
- показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, SDS скорости роста, SDS ИМТ);
- психомоторное развитие ребенка, соответствующее возрасту;
- нормальные показатели костного созревания (соответствие костного возраста паспортному) [1, 18, 43, 44].

Лечение транзиторного гипотиреоза.

Пациентам с диагнозом «транзиторный гипотиреоз» **рекомендован** следующий алгоритм ведения.

- ✓ С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения, начало терапии левотироксином натрия в максимально ранние сроки в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля [1]. Транзиторная гипотироксинемия может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины.
- ✓ **В сомнительных случаях** в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 3–4 нед отменяют левотироксин натрия и на «чистом фоне» определяют уровни ТТГ и T_4 св. в сыворотке.

При получении показателей ТТГ и T_4 св. в пределах референсных значений лечение не возобновляют, контрольные осмотры с определением концентраций ТТГ и T_4 св. в сыворотке проводят через 2 нед, 1 и 6 мес после прекращения лечения.

Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином натрия продолжают с постоянным контролем за адекватностью терапии [1, 19]

Внимание: если уровень ТТГ на фоне терапии когда-либо повышался вследствие недостаточной дозы левотироксина натрия или нарушения схемы его приема, прерывать лечение для уточнения диагноза не рекомендуется. В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения [1] (УУР — С; УДД — 5).

3.2. Хирургическое лечение.

Оперативное лечение **при ВГ рекомендуется пациентам, имеющим зуб, при наличии:**

- злокачественного образования ЩЖ, подтвержденного результатами тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ);
- загрудинного узлового или многоузлового зоба, вызывающего локальный компрессионный синдром;

пациентам без зоба:

- в случае повреждения (кровотечения) эктопированной ЩЖ;
- при затруднении глотания твердой пищи и наличии компрессионного синдрома при эктопии ЩЖ [45] (УУР — С; УДД — 5).

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

Пациентам с ВГ рекомендовано:

- профилактический прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-отоларинголога;
 - врачебно-педагогическое наблюдение при возникновении сложностей обучения, запоминания, освоения нового материала [2, 19].
- Противопоказаний не определено (УУР — С; УДД — 5).

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

Диспансерное наблюдение и прогноз.

Пациентам с ВГ **рекомендуется** постоянное комплексное углубленное наблюдение у специалистов разного профиля (врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-сурдолога, логопеда, медицинского психолога (нейропсихолога); оценка интеллектуального развития с применением теста Векслера (детский вариант); при наличии когнитивных нарушений, психических расстройств, пороков развития — консультация врача-психиатра, врача-кардиолога и др.) [1] (УУР — С; УДД — 5).

Прогноз в отношении нейropsychического развития при ВГ зависит от множества факторов. Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющую роль для благоприятного прогноза интеллектуального развития ребенка с ВГ, безусловно, играют сроки начала заместительной терапии левотироксином натрия, хотя ряд авторов указывают, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все-таки сохраняются. Крайне важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. Таким образом, за некоторым исключением, все дети с ВГ при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития [1, 19].

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

Рекомендуется плановая госпитализация в медицинскую организацию:

1. при невозможности достижения целевых показателей тиреоидных гормонов в амбулаторных условиях;
2. необходимости хирургического лечения при врожденном зобе на фоне аденоматоза (при большом размере зоба или малигнизации узловых образований) [1] (УУР — С; УДД — 5).

Не рекомендуется госпитализация в стационар при возможности достижения компенсации в амбулаторных условиях [1] (УУР — С; УДД — 5).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. достижение целевого уровня Т4св. в сыворотке;
2. успешно проведенное плановое хирургическое вмешательство [1].

Рекомендуется экстренная госпитализация в медицинскую организацию в случае возникновения:

1. гипотиреодной комы;
2. тиреотоксического криза (передозировка левотироксина натрия) [1] (УУР — С; УДД — 5).

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

Дополнительная информация отсутствует.

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 АЗ.

СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Таблица 1. Этиология и распространенность основных форм ВГ [1]

Причины	Частота (%; на число новорожденных)
Первичный гипотиреоз.	
1. Дисгенезия щитовидной железы.	80–85 (1:4000)
Агенезия (атиреоз).	22–42
Гипогенезия (гипоплазия).	24–36
Дистопия.	35–42
2. Дисгормоногенез.	10–15
Дефект рецептора ТТГ.	4 (1:30 000–1:50 000)
Дефект транспорта йода.	редко
Дефект пероксидазной системы.	1:26 000
Дефект синтеза тиреоглобулина.	1:40 000
Дефект дейодирования	редко
Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный).	5–10 (1:16 000)
Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов.	1:75 000–1:100 000
Изолированный дефицит ТТГ	
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам	1:100 000
Транзиторный гипотиреоз	Неизвестна

Таблица 2. Классификация ВГ [1,46]

1. Первичный гипотиреоз									
А. Дисгенезия щитовидной железы: эктопия, аплазия, гипоплазия, гемиагенезия.									
Ассоциированы с мутациями генов <i>NKX2-1</i> , <i>FOXE1</i> , <i>PAX-8</i> — в 2% случаев.									
Причины неизвестны — в 98% случаев.									
Б. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов).									
Ассоциирован со следующими генетическими дефектами:									
• дефект натрий-йодного симпортера (мутация гена <i>SLC5A5</i> (NIS));									
• дефекты пероксидазы:									
• дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов <i>DUOX2</i> , <i>DUOX2A2</i> , <i>TPO</i>);									
• дефект пендрина (синдром Пендреда — мутация гена <i>SLC26A4</i> (<i>PDS</i>));									
• дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена <i>TG</i>);									
• дефект дейодирования (мутации гена <i>IYD</i>).									
В. Резистентность к ТТГ.									
Ассоциирована с мутациями генов:									
• дефект гена рецептора ТТГ (<i>TSHR</i>);									
• мутации G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1а.									
2. Центральный гипотиреоз (вторичный гипотиреоз)									
А. Изолированная недостаточность ТТГ (мутации гена, кодирующего α-субъединицу ТТГ).									
Б. Недостаточность тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ): изолированная, синдром повреждения гипофизарной ножки, повреждение гипоталамуса (например, гамартома).									
В. Резистентность к ТРГ (мутации рецептора ТРГ).									
Г. Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза (мутации генов <i>HESX1</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>Pit1</i> , <i>PROP1</i>).									
3. Периферический гипотиреоз									
А. Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации генов <i>THRA</i> и <i>TRHB</i>).									
Б. Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (синдром Allan–Herdon–Dudley — мутация гена <i>MCT8</i>).									
4. Синдромальные формы гипотиреоза									
А. Синдром Пендреда (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутация гена <i>SLC26A4</i> (<i>PDS</i>) (дефект пендрина).									
Б. Синдром Бамфорда–Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми прядями) — мутация гена <i>FOXE1</i> (<i>TTF2</i>).									
В. Кохера–Дебре–Семиланжа синдром (мышечная псевдогипертрофия, гипотиреоз).									
Г. Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, гипотиреоз, цилиарная дискинезия.									
Д. Хореоатетозис, (гипотиреоз неонатальный, респираторный дистресс-синдром) — мутации генов <i>NKX2-1</i> (<i>TTF1</i>).									
Ж. Ожирение, колит, гипотиреоз — гипертрофия миокарда — задержка психического развития.									
5. Транзиторный гипотиреоз									
А. Прием матерью антигипотиреотических препаратов.									
Б. Трансплацентарный перенос блокирующих антител к рецептору ТТГ.									
В. Дефицит или избыток йода у матери или новорожденного.									
Г. Гетерозиготные мутации генов <i>DUOX2</i> или <i>DUOX2A2</i> .									
Д. Врожденная гемангиома печени или гемангиоэндотелиома.									

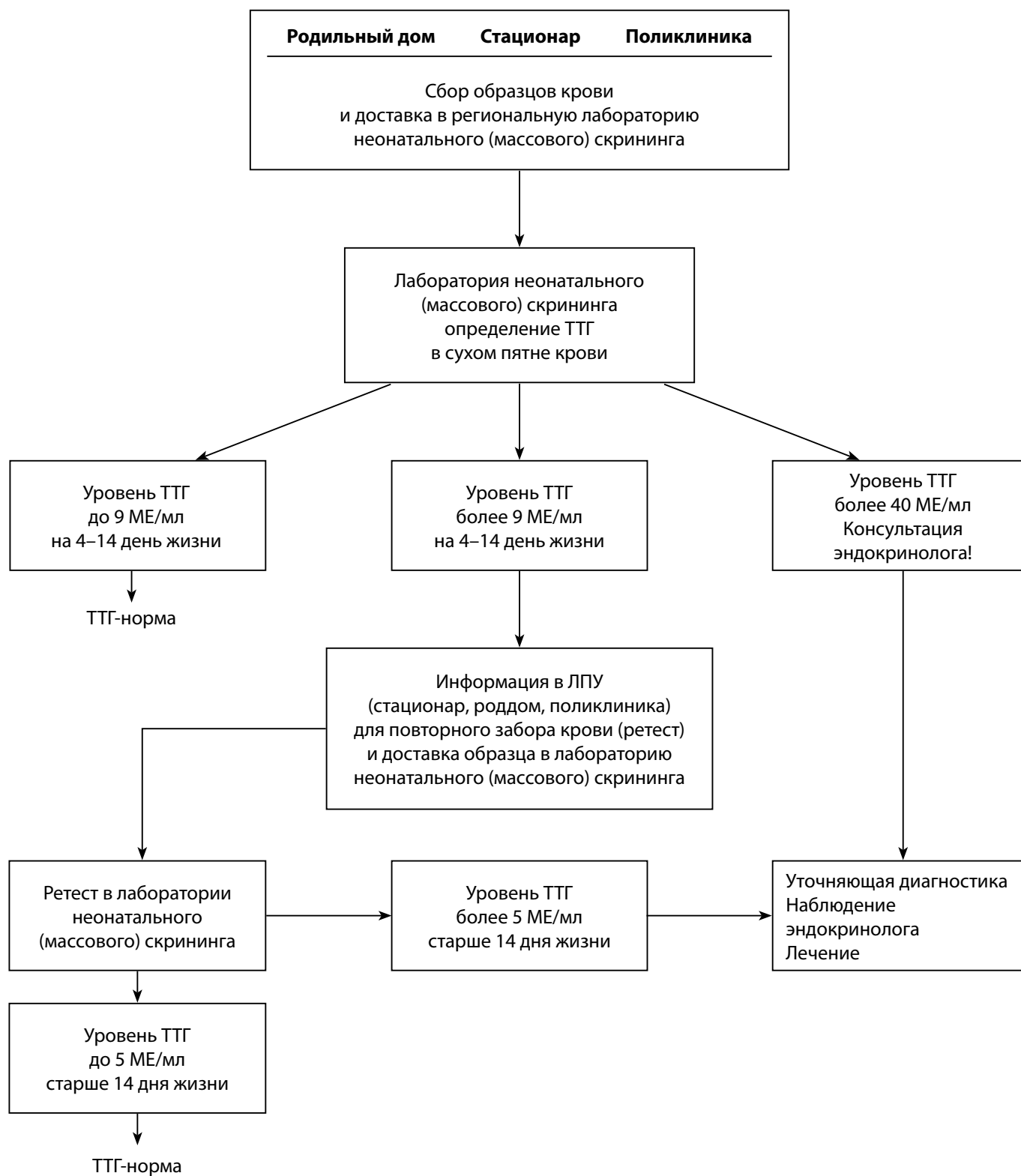
Таблица 3. Дефекты генов, приводящие к врожденному гипотиреозу [1, 3]

	Частота встречаемости	Наследование	Ген	Зоб	T_4	ТТГ	ТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1:4000	АР	<i>NKX2-1</i> , <i>FOXE1</i> , <i>PAX-8</i>	–	↓	↑	↓	↓
Семейный дефицит ТТГ	Редко	АР	<i>TSHB</i> , <i>TSHA</i>	–	↓	↓	↓	↓
Гипопитуитаризм	1:21 000	АР	<i>PROP-1</i> , <i>Pit-1</i>	–	↓	↓, N	↓	↓
Резистентность к ТТГ	Редко	АР	<i>TSHR</i>	–	↓	↑	↓	N
Дефект транспорта йода	Редко	АР	<i>SLC5A5</i> , <i>SLC26A4</i>	+	↓	↑	↑	↓
Дефект органификации йода	1:40 000	АР	<i>TPO</i>	+	↓	↑	↑	N, ↑
Синдром Пендреда	1:50 000	АР	<i>PDS</i>	+	↑, N	↑	↑	N, ↑
Дефект синтеза ТГ	1:40 000	АР	<i>TG</i>	+	↓	↑	↑, ↓	N, ↑
Дефект дейодиназы	Редко	АР	<i>IYD</i>	+	↓	↑	↑	N, ↑
Резистентность к ТГ	1:100 000	АР АД	<i>THR-B</i>	+	↑	↑, N	↑	↑
Резистентность к ТГ	Редко	АД	<i>THR-A</i>	–	N ↓, T3 ↑	N	N, ↑	N

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; N — норма; ↑ — выше нормы; ↓ — ниже нормы.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

АЛГОРИТМ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
(ДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ)

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1-Г2.

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА,
ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1.

ШКАЛА АПГАР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Название: Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных.

Источник: Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2020.. С. 98.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка клинических симптомов для диагностики ВГ.

Содержание (шаблон) и ключи интерпретации.

Клинический признак	Количество баллов
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожи	1
Увеличенный язык	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха дольше 3 недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность длилась более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3500 г	1

Пояснения: диагноз ВГ устанавливается при сумме баллов более 5.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г2.

ТЕСТ ВЕКслера (ДЕТСКИЙ ВАРИАНТ)

Название на русском языке: Тест Векслера (детский вариант)

Оригинальное название Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC

Источник (официальный сайт разработчиков): Тест Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант): методическое руководство/Ю.И. Филимоненко, В.И. Тимофеев. — Санкт-Петербург: ИМАТОН, 2016. — 106 с. — (ИМАТОН. Профессиональный психологический инструментарий) www.imaton.com

Тип: шкала оценки

Назначение: исследование структуры интеллекта у детей от 5 до 16 лет

Содержание (шаблон) и ключи интерпретация:

WISC (для детей от 5 до 16 лет)	
Вербальная часть	Невербальная часть
осведомленность	недостающие детали
понятливость	последовательность картинки
арифметический	кубики Коса
сходство	складывание фигур
словарный	шифровка
повторение цифр	лабиринты

Оценка интеллектуального развития (IQ)	уровень
менее 70	умственная отсталость
70–79	пограничный уровень
80–89	сниженная норма интеллекта
более 90	норма
90–109	средний уровень
110–119	хорошая норма
120–129	высокий интеллект
более 130	весьма высокий

Пояснения: за каждый субтест пациент получает определенное количество баллов, в последующем балльная оценка переводится в шкальную в зависимости от возраста. В ходе тестирования определяется **IQ общий** — интегральный показатель, являющийся индикатором общего интеллекта, **IQ вербальный** — подструктура общего интеллекта, функционирование которой осуществляется в вербально-логической форме с преимущественной опорой на знания. **IQ невербальный** — также является подструктурой общего интеллекта, успешность выполнения данной части теста связана с умениями обследуемого, особенностями его психофизических, сенсомоторных и перцептивных характеристик.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. — М.: Литтерра; 2020. С. 91–103. [Dedov II, Peterkova VA. Spravochnik detskogo endokrinologa. Moscow: Litterra; 2020. P. 91–103. (In Russ.).]
- Вади́на Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация: Дис. ... канд. наук. — М.: 2011. 26 с. [Vadina TA. Vrozhdennyi gipotireoz: epidemiologiya, struktura i sotsial'naya adaptatsiya [dissertation]. Moscow: 2011. 26 p. (In Russ.).]
- Синнаи Г. Детская тиреологическая / Под ред. Петерковой В.А. — М.: 2016. 304 с. [Sinnai G. Detskaya tireologiya. Ed by Peterkova VA. Moscow: 2016. 304 p. (In Russ.).]
- Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4:756–765. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30122-X)
- Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100:E297–E300. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2871>
- Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. *Endocrine Development*. 2014;26:26–43. doi: <https://doi.org/10.1159/000363153>
- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вади́на Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14–20. [Dedov II, Bezlepina OB, Vadina TA, et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14–20. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201864114-20>
- Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Annals of Epidemiology*. 2016;26(100):E4–105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
- Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2422–2429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1073>
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2959–2967. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175>
- Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:104–113. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460.0.1038/nrendo.2011.160>
- Макрецкая Н.А. Молекулярно-генетические основы врожденного гипотиреоза: анализ с применением методов высокоэффективного параллельного секвенирования: Дис. ... канд. наук. — М.: 2018. 28 с. [Makretskaya NA. Molekulyarno-geneticheskie osnovy vrozhdennogo gipotireoza: analiz s primeneniem metodov vysokoeffektivnogo parallel'nogo sekvenirovaniya [dissertation]. Moscow: 2018. 28 p. (In Russ.).]
- Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, et al. Central hypothyroidism — a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13:588–598. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47>
- Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics*. 2011;23:421–428. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
- Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11:29–42. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>
- Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179:297–317. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>
- Sinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development*. 2014;26:60–78. doi: <https://doi.org/10.1159/000363156>
- Park IS, Yoon JS, So CH, et al. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2017;22(2):115. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115>
- Leger J, Olivier A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99(2):363–384. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891>
- Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, et al. Molecular spectrum of TSHβ subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clinical Endocrinology*. 2017;86:410–418. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13149>
- Hermanns P, Couch R, Leonard N, et al. A novel deletion in the thyrotropin Beta-subunit gene identified by array comparative genomic hybridization analysis causes central congenital hypothyroidism in a boy originating from Turkey. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;82:201–205. doi: <https://doi.org/10.1159/000362413>
- Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid*. 2015;25:292–299. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0311>
- García M, González de Buitrago J, Jiménez-Rosés M, et al. Central hypothyroidism due to a TRHR mutation causing impaired ligand affinity and transactivation of Gq. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102:2433–2442. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3977>

24. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 Concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103:1342-1348. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01577>
25. Ahmad N, Irfan A, Al Saedi S. Congenital hypothyroidism: Screening, diagnosis, management, and outcome. *J Clin Neonatol*. 2017;6(2):64-70. doi: https://doi.org/10.4103/jcn.JCN_5_17
26. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clinical Endocrinology*. 2009;71:739-745. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x>
27. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, et al. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *European Thyroid Journal*. 2013;2:180-186. doi: <https://doi.org/10.1159/000350039>
28. Peters C, Brooke I, Heales S, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: impact of ethnicity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101:3445-3449. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1822>
29. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;28:175-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
30. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH et al. Newborn screening in the US may miss mild persistent hypothyroidism. *Journal of Pediatrics*. 2018;192:204-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.003>
31. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, et al. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166:829-838. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0653>
32. Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European Journal of Endocrinology*. 2017;177:D1-D12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0107>
33. Chang YW, Lee DH, Hong YH, et al. Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. *Radiology*. 2011;258(3):872-879. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.10100290>
34. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (123I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):e683-e688. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0803>
35. van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52685. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052685>
36. de Filippis T, Gelmini G, Paraboschi E, et al. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Human Molecular Genetics*. 2017;26:2507-2514. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx145>
37. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis. *Human Molecular Genetics*. 2017;26:599-610. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw419>
38. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;31:195-212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.006>
39. Park KJ, Park HK, Kim YJ, et al. DUOX2 Mutations Are Frequently Associated With Congenital Hypothyroidism in the Korean Population. *Annals of Laboratory Medicine*. 2016;36:145-153. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.2.145>
40. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H₂O₂ generation. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;31:225-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.006>
41. Srichomkwan P, Takamatsu J, Nickerson DA, et al. DUOX2 Gene mutation manifesting as resistance to thyrotropin phenotype. *Thyroid*. 2017;27:129-131. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0469>
42. Abu-Khudir R, Paquette J, Lefort A, et al. Transcriptome, methylome and genomic variations analysis of ectopic thyroid glands. *PLoS ONE*. 2010;5:e13420. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013420>
43. Kang HS, Kumar D, Liao G, et al. GLIS3 is indispensable for TSH/ TSHR-dependent thyroid hormone biosynthesis and follicular cell proliferation. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127:4326-4337. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI94417>
44. Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2017;2:11. doi: <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0051-0>
45. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-759. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
46. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update- An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>

Рукопись получена: 16.02.2022. Одобрена к публикации: 17.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вадина Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, MD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; SPIN-код: 8006-9139; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; e-mail: vadina.tatyana@endocrincentr.ru

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

Конюхова Марина Борисовна, к.м.н. [Marina B. Konuhova, MD]; SPIN-код: 3497-8855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0743-5915>; e-mail: konyukhova-marina@bk.ru

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

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

Митькина Валентина Борисовна, к.м.н. [Valentina B. Mitkina, MD]; SPIN-код: 7900-6836; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1481-2192>; e-mail: mitkinavalentina@gmail.com

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD]; SPIN-код: 478-7810; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; e-mail: Nagaeva.Elena@endocrincentr.ru

Чиклаева Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Chikulaeva, MD]; SPIN-код: 3290-1518; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; e-mail: oac99@endocrincentr.ru

Шестопалова Елена Андреевна [Elena A. Shestopalova, MD]; SPIN-код: 5852-3561; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-6025>; e-mail: elshest@mail.ru

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatyana U. Shiryayeva, MD]; SPIN-код: 1322-0042;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; e-mail: tasha-home@list.ru

Шрёдер Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Shreder, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>;

SPIN-код: 7997-2501; e-mail: evshreder@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., Чикулаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б., Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «врожденный гипотиреоз» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 90-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryayeva TU, Vadina TA, Nagaeva EV, Chikulaeva OA, Shreder EV, Konuhova MB, Makretskaya NA, Shestopalova EA, Mitkina VB. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):90-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

РАДИКАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ



© Т.Е. Иванникова*, Т.Ю. Ширяева, Е.В. Нагаева, М.С. Шеремета, Д.Н. Бровин, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Гипертиреоз, вызванный диффузным токсическим зобом (ДТЗ), является относительно редким заболеванием у детей. Существует два метода его лечения: консервативный, т.е. медикаментозная терапия, и радикальный: хирургическое лечение и радиоiodотерапия (РИТ). При неэффективности медикаментозной терапии рассматривается вопрос выбора радикального метода лечения: РИТ или тотальной тиреоидэктомии.

ЦЕЛЬ. Оценка результатов радикального лечения детей с диффузным токсическим зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное и проспективное одноцентровое исследование, включающее 122 пациента с диффузным токсическим зобом, в том числе с узловыми образованиями на фоне ДТЗ, которым было проведено радикальное лечение (с 2016 г. по 2021 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст на момент обследования составлял $13,5 \pm 3,5$ года. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного лечения: 1-ю группу ($n=60$) составили дети, которым проведено оперативное лечение, 2-ю группу ($n=62$) — дети, которым проведена РИТ. Медиана дозы тиреостатических препаратов у детей обеих групп достоверно не различалась ($p=0,06$), дети, которым была проведена РИТ, получали тиреостатическую терапию достоверно более длительное время ($p=0,024$). Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) имела у 58 детей (47,5%) и встречалась одинаково часто в обеих группах, однако активная стадия ЭОП имела только у детей 1-й группы. У детей 1-й группы объем щитовидной железы был достоверно больше ($p=0,004$), только в 1-й группе имелись узловые образования щитовидной железы ($p=0,0007$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. РИТ можно считать эффективным и безопасным методом лечения ДТЗ. Эффективность РИТ зависит в том числе от объема щитовидной железы, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применения РИТ выше при объеме более 55 см^3 . Также нежелательно проведение РИТ при наличии офтальмопатии в связи с возможным ухудшением течения ЭОП. При оперативном лечении в раннем послеоперационном периоде в 20% случаев отмечался гипопаратиреоз, 5% — парез возвратного гортанного нерва. Пациентам с выявленными узловыми образованиями по результатам УЗИ предпочтительно проводить оперативное лечение в связи с невозможностью исключить рак щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузный токсический зоб; гипертиреоз; тиреоидэктомия; радиоiodотерапия.

DEFINITIVE TREATMENT OF GRAVES' DISEASE IN CHILDREN

© Tatyana E. Ivannikova*, Tatyana Yu. Shiryayeva, Elena V. Nagaeva, Marina S. Sheremeta, Dmitry N. Brovin, Olga B. Bezlepkin

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Hyperthyroidism due to Graves' disease is a rare disorder in pediatric practice. There are 2 treatment options in Graves' disease: medical treatment and definitive treatment, including surgery and radioactive iodine. Each method has its advantages and disadvantages. If medical therapy is ineffective the choice between radical treatment method is raised: radioactive iodine or total thyroidectomy.

In this research we analyze treatment outcomes in pediatric Graves' disease patients after different radical treatment methods.

AIM: Comparative analysis of radical treatment outcomes in pediatric patients with Graves' disease.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and prospective one-center research of 122 patients with Graves' disease after radical treatment (between 2016 and 2021)

RESULTS: The mean age was 13.5 ± 3.5 year at the moment of examination. Patients were divided into 2 groups due to the radical treatments method: 1 group ($n=60$) were children after surgical treatment, 2 group ($n=62$) — after radioactive iodine. The mean dose of medical treatment in these groups did not reliably differ ($p=0,06$), duration of the medical treatment was reliably longer in patients after radioactive iodine ($p=0,024$). Graves' orbitopathy was diagnosed in 58 patients (47,5%) and met equally often in both groups, but active stage of Graves' orbitopathy was diagnosed only in patients from the 1st group. Thyroid size was reliably bigger in patients from the 1st group ($p=0,004$), and thyroid gland nodes were diagnosed only in patients from 1st group ($p=0,0007$).

CONCLUSION: RI can be considered an effective and safe treatment for GD. The effectiveness of RI depends on the volume of the thyroid gland; according to the results of the constructed ROC curve, the risk of repeated RI is higher with a volume of more than 55 cm^3 . Also radioactive iodine is undesirable if there are signs of ophthalmopathy due to its possible deterioration. According to the results of the study hypoparathyroidism after surgical treatment was diagnosed in 20%, recurrent laryngeal nerve injury was diagnosed after surgical treatment in 5% of patients. In patients with identified nodular goiter according to the results of ultrasound, surgical treatment is preferable due to the impossibility of excluding thyroid cancer.

KEYWORDS: Graves' disease; hyperthyroidism; thyroidectomy; radioactive iodine.



ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости диффузного токсического зоба (ДТЗ) у детей составляет 5% всех случаев ДТЗ [1]. Общая заболеваемость у детей и подростков составляет около 4,58:100 000 в год, в возрасте до 15 лет заболеваемость ниже: 1–2,91:100 000 в год. ДТЗ встречается в 3,4 раза чаще у девочек, чем у мальчиков [2]. В возрасте до 5 лет распространенность примерно в 10 раз ниже, при этом соотношение девочек и мальчиков составляет 1,4. Это соотношение заметно увеличивается с возрастом, особенно на втором десятилетии жизни [2, 3]. Заболеваемость ДТЗ у детей варьирует в разных странах, так, в Северной Европе уровень заболеваемости составляет 0,1 на 100 000 среди детей раннего возраста и 3 на 100 000 среди подростков [4], в Гонконге показатель составляет до 14:100 000, в США распространенность составляет 1:10 000 [5, 6].

По данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», заболеваемость в РФ за 2018–2020 гг. стабильно составляет около 1,94:100 000 детского населения, ежегодно в нашей стране диагностируется 600–800 новых случаев.

Существует три основных метода лечения ДТЗ: консервативное лечение тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом (РЙТ). Каждый из методов лечения имеет свои преимущества и недостатки.

Медикаментозное лечение больных ДТЗ остается терапией 1-й линии в педиатрической эндокринологической практике. Консервативная терапия в первую очередь направлена на снижение избыточной продукции тиреоидных гормонов путем торможения их синтеза и секреции, что способствует устранению проявлений гипертиреоза и нормализации уровня гормонов. Основными препаратами, которые используют при терапии больных ДТЗ, являются карбимазол (его активный метаболит тиамазол) и пропилтиоурацил.

Длительность данной терапии, согласно отечественным клиническим рекомендациям, у детей должна составлять не менее 3 лет [7, 8]. После 2 лет лечения ремиссия заболевания наблюдается в 20–30% случаев [9, 10]. Вероятность ремиссии увеличивается при увеличении продолжительности консервативной терапии [9, 11].

При неэффективности консервативной терапии встает вопрос о радикальном лечении.

Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) применяется более 150 лет. Н.И. Пирогов выполнил впервые резекцию перешейка ЩЖ в 1847 г. во время командировки на Кавказ [12]. Радиоактивный йод (смесь изотопов I^{130} и I^{131}) впервые был применен S. Hertz пациентке с болезнью Грейвса в январе 1941 г., у детей РЙТ стала применяться с 1945 г. В госпитале Университета Калифорнии (Сан-Франциско, США) 18 пациентам в возрасте до 20 лет была проведена РЙТ, в том числе 5 детям — до 10 лет [13]. С 1982 г. активно начало функционировать специализированное отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами в Институте медицинской радиологии АМН СССР (в настоящее время — Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ ра-

диологии» Минздрава России, г. Обнинск) для пациентов с раком ЩЖ. До 2010 г. это отделение было единственным на всю страну. В настоящее время в России имеются несколько подразделений, где проводится РЙТ (Москва, Архангельск, Красноярск, Челябинск, Тюмень и др.). С 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России начал функционировать отдел ядерной медицины, в котором проводится РЙТ при ДТЗ детям.

В настоящее время оперативное лечение рассматривается как метод лечения гипертиреоза у пациентов с большим объемом ЩЖ, документально подтвержденным или предполагаемым злокачественным новообразованием в ЩЖ и эндокринной офтальмопатией (ЭОП; от умеренной до тяжелой степени) [14].

Хирургическое лечение обеспечивает высокую эффективность и быстрое излечение от гипертиреоза, однако тотальная тиреоидэктомия сопряжена с определенными рисками, включая развитие гипопаратиреоза, возникновение дисфункции голосовых связок [15–17], и поэтому в ряде случаев уступает РЙТ в качестве радикального лечения ДТЗ [18–20].

РЙТ в педиатрической практике появилась относительно недавно и в настоящее время используется все более широко. Зарубежные исследования у детей и взрослых демонстрируют, что однократная РЙТ не всегда приводит к гипотиреозу и требуется повторное ее проведение [21–24].

В данном исследовании проанализированы результаты лечения детей с ДТЗ, которым были проведены различные методы радикального вмешательства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель: сравнительная оценка результатов радикального лечения у детей с диффузным токсическим зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование и лечение пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, находившиеся в детской клинике с января 2016 г. по сентябрь 2021 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 0 до 17 лет, наличие ДТЗ, положительный титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в дебюте заболевания.

Критерии исключения: наличие узлового токсического зоба.

Дизайн исследования

Ретроспективное и проспективное одноцентровое исследование, включающее 122 пациента с ДТЗ, в том числе с узловыми образованиями на фоне ДТЗ, которым было проведено радикальное лечение (1-я группа — 60 пациентов, которым проведено оперативное лечение, и 2-я группа — 62 пациента, которым была проведена РЙТ).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-гормональное и инструментальное обследование, включавшее: сбор анамнеза жизни и заболевания, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, определение содержания в сыворотке крови ТТГ, свободного тироксина (СТ₄), свободного трийодтиронина (СТ₃) и антител к рецептору ТТГ (АТрТТГ).

Методы регистрации исходов

УЗИ ЩЖ проводилось на аппарате Toshiba Aplio 500 линейным датчиком PLT-1204BX с диапазоном частот: 7–18 МГц. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и переднезадний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.):

[ширина правой доли (см) × длина правой доли (см) × толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) × длина левой доли (см) × толщина левой доли (см)] × 0,479. Оценивались структура ЩЖ, степень эктогенности, васкуляризация, наличие узловых образований.

Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось в лаборатории гормонального анализа ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Лабораторные исследования были выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000sr (Abbott).

С целью сравнения лабораторных данных, выполненных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и по месту жительства, проводился пересчет уровней ТТГ, СТ₄ и СТ₃, пмоль/л, с помощью калькулятора пересчета единиц измерения анализов: https://www.slimhauz.ru/stoimost/analizy/kalkulyator_analizov.

Сцинтиграфия ЩЖ проводилась в отделе радионуклидной диагностики и терапии, осуществлялась на гамма-камерах однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) Discovery NM630 и ОФЭКТ-КТ Discovery NM/CT670 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с применением 99mTc-пертехнетата.

Необходимая для исследования доза радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в МБк имКи (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>).

Сцинтиграфия проводилась через 15–20 мин после внутривенного введения РФП в положении пациента лежа на спине, детектор гамма-камеры располагался максимально близко над шейей. Время исследования 10 мин. Затем врачом-радиологом на рабочей станции Xeleris (GI) проводилась оценка функционального состояния ЩЖ визуальным и с помощью рассчитываемого программой индекса захвата РФП ЩЖ.

Дозиметрическое планирование проводилось по назначению врача-радиолога на системе ОФЭКТ Discovery NM630 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с введением трейсерной активности 131-йода, активностью от 5 до 10 МБк. Сцинтиграфия проводилась через 2 ч после введения РФП в режиме «все тело» и через 24 ч в режиме «статика». В рамках процедуры определялся индекс захвата 131-йода через 24 ч после введения

трейсерной активности (%), уточнялся объем долей ЩЖ по сцинтиграфическим признакам по формуле:

$$0,163 \times (0,785 \times \text{ширина правой доли (см)} \times \text{длина правой доли (см)})^{(3/2)},$$

рассчитывалась мощность поглощенной дозы в ЩЖ через 24 ч (Гр/ч) при введении планируемой терапевтической аблационной активности.

РЙТ проводилась в закрытом режиме «Активные палаты» отделения радионуклидной терапии. Терапевтическая активность назначается врачом-радиологом на основании дозиметрического планирования, анамнеза заболевания, исходных характеристик пациента (текущий гормональный профиль пациента, индекс захвата 131-йода, удельный индекс захвата 99mTc-пертехнетата, реакция на снижение дозировки тиреостатика, наличие ЭОП). Выписка пациента производилась по результатам измерения уровня мощности эквивалентной дозы на расстоянии 1 м от поверхности тела согласно нормам НРБ 99/2009.

Сбор катamnестических данных

Разработаны анкеты для катamnестического наблюдения, которые были разосланы всем 122 пациентам. Ответы получены от 70 пациентов (57,4%).

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 17 от 23.10.2019 г.).

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010, PSPP и статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего: $M \pm SEM$, если не указано другое. При отличном от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде значения медианы и его интерквартильного размаха: Me (25–75 перцентили), если не указано другое.

Для сравнения 2 групп по количественным признакам рассчитывался критерий Стьюдента для параметрических выборок, для непараметрических — применялся тест Манна-Уитни. Взаимосвязь между двумя показателями оценивалась с использованием корреляционного анализа методом Спирмена. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Для оценки риска развития рецидива ДТЗ после проведения РЙТ использовался ROC-анализ с помощью программы PSPP.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений зафиксировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В Институте детской эндокринологии с 2016 по 2021 гг. наблюдались 122 ребенка с ДТЗ после РЙТ и оперативного лечения. Возраст на момент обследования составил от 4,9 до 17,9 (13,5 ± 3,5) года.

Таблица 1. Лабораторно-инструментальные данные детей с ДТЗ в дебюте заболевания

Показатель	Оперативное лечение	РЙТ	p
Кол-во детей, n	60	62	
Возраст, лет	10,4±3,7	10,2±2,9	0,55
ТТГ (0,43–4,2 мМЕ/л)	0,01 [0,005; 0,04]	0,01 [0,003; 0,02]	0,23
СТ ₄ (10,1–17,9 пмоль/л)	49,2 [37,0; 69,4]	44,7 [28,4; 56,5]	0,60
СТ ₃ (2,8–6,3 пмоль/л)	15,5 [10,0; 30,0]	25,5 [13,8; 38,0]	0,17
АТрТТГ (0–1,75 МЕ/л)	19,0 [8,0; 25,5]	12,2 [6,9; 36,1]	0,33
Объем ЩЖ, см ³	21,7 [11,9; 32,9]	17,7 [13,0; 26,2]	0,10

Оперативное лечение было проведено 60 пациентам (9 мальчиков и 51 девочка), средний возраст детей на момент манифестации заболевания составил — 10,3±3,7 года, возраст постановки диагноза — 10,4±3,7 года.

РЙТ была проведена 62 пациентам (7 мальчиков и 55 девочек), средний возраст детей на момент манифестации заболевания — 9,9±2,9 года, возраст постановки диагноза 10,2±2,9 года.

Основные результаты исследования

Дебют диффузного токсического зоба у детей.

Самой частой жалобой на момент начала заболевания у детей была тахикардия (38,3%; n=46), в 30% случаев — жалобы на увеличение ЩЖ и психоэмоциональную лабильность (26,7%), у 20% пациентов — экзофтальм и снижение веса. Реже дети жаловались на тремор (15%), потливость (10%), частый жидкий стул (5%), ухудшение зрения (3,3%), выпадение волос (3,3%), повышение артериального давления (3,3%).

При гормональном обследовании по месту жительства медиана уровня ТТГ составила 0,01 [0,005; 0,03], медиана уровней СТ₃ и СТ₄ — 18,4 [11,9; 30,3] и 45,2 [34,2; 67,3]. У всех детей имелся повышенный титр АТрТТГ, медиана составила 16,1 [5,6; 26,0]. Медиана объема ЩЖ составляла 20,1 [12,8; 31,3].

Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от проведенного впоследствии радикального лечения: 1-ю группу (n=60) составили дети, которым проведено оперативное лечение, 2-ю группу (n=62) составили дети, которым проведена РЙТ. В таблице 1 представлены данные лабораторно-инструментальных исследований у детей при первичной диагностике.

По данным, представленным в таблице 1, достоверных различий между 2 группами детей не отмечалось.

Тиреостатическая терапия

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России все пациенты получали тиреостатическую терапию. Медиана срока лечения тиреостатиками в 1-й группе пациентов до проведения оперативного лечения составила 3,4 года [1,6; 4,6], медиана дозы тиамазола составляла 0,22 мг/кг/сут [0,13; 0,38]. Побочных явлений от тиреостатической терапии не было выявлено ни в одном случае.

Во 2-й группе медиана дозы тиамазола составляла 0,17 мг/кг/сут [0,13; 0,30], медиана срока лечения — 4,3 года [2,5; 5,6]. У 8 пациентов имелись побочные явления от проводимой тиреостатической терапии: у 5 детей — лейкопения и нейтропения, у 2 пациентов — аллергические реакции, у 1 ребенка — повышение уровня трансаминаз в крови.

Таким образом, длительность медикаментозной терапии до проведения радикального лечения была достоверно меньше у детей 1-й группы и составила 3,4 года против 4,3 года у детей 2-й группы, p=0,024. Медиана дозы тиреостатических препаратов у детей двух групп достоверно не различалась: 0,22 и 0,17 мг/кг/сут, p=0,06.

Эндокринная офтальмопатия у детей с ДТЗ

ЭОП среди 122 детей имела у 58 (47,5% детей) и встречалась одинаково часто в обеих группах (табл. 2).

В 1-й группе ЭОП отмечалась у 32 детей, из них у 15 ДТЗ манифестировал в достаточно раннем возрасте (от 3 до 9 лет), у 17 пациентов — в возрасте старше 9 лет. До проведения оперативного лечения одному ребенку потребовалось лечение ЭОП: парабульбарно вводился бетаметазон.

Медиана возраста оперативного лечения пациентов с ЭОП 14,6 года [12,6; 16,7]. Высокая активность процесса ЭОП выявлена в 4 случаях (12,5%). Из них у 3 пациентов ДТЗ манифестировал в возрасте старше 10 лет,

Таблица 2. Данные детей с ДТЗ и эндокринной офтальмопатией, которым проведено радикальное лечение

Группа лечения	Наличие ЭОП	Стадия ЭОП		Возраст манифестации ДТЗ, лет	Возраст радикального лечения, лет	Объем ЩЖ, см ³
		активная	неактивная			
Оперативное лечение	32	4	28	10,0 [7,3; 13,6]	14,6 [12,6; 16,7]	54,8 [29,2; 75,4]
РЙТ	26	0	26	9,9 [7,2; 12,1]	14,8 [12,4; 16,2]	29,2 [21,9; 47,8]
p	0,20	0,06	0,038	0,54	0,95	0,004

а у одного — в возрасте до 10 лет. У оставшихся 28 пациентов отмечалась неактивная стадия ЭОП.

Во 2-й группе ЭОП выявлена у 26 пациентов (41,9%), у всех отмечалась низкая активность процесса. У 13 пациентов ДТЗ манифестировал в возрасте 9–18 лет; у 13 пациентов — в возрасте 3–9 лет. Перед проведением РИТ дополнительное лечение по поводу ЭОП не проводилось ни одному пациенту. В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии, потребовавшее проведения пульс-терапии, отмечалось у 1 пациента после РИТ (3,8%).

Таким образом, ЭОП с одинаковой частотой встречалась у детей в обеих группах, однако активная стадия ЭОП имела только у детей 1-й группы. Получены достоверные различия в объеме ЩЖ, у детей 1-й группы объем ЩЖ был достоверно больше, $p=0,004$.

Возраст манифестации ДТЗ и возраст проведения радикального лечения достоверно не различались у детей двух групп (табл. 3)

Хирургическое лечение было проведено 60 детям (тотальная тиреоидэктомия в 96,7%; гемитиреоидэктомия в 3,3%). При выявлении пареза возвратного гортанного нерва с одной стороны во время оперативного лечения операция была выполнена в объеме гемитиреоидэктомии. Медиана возраста на момент оперативного лечения составила 13,9 года [11,7; 16,7]. У половины пациентов (51,7%; $n=31$) объем ЩЖ был более 50 см³, медиана объема ЩЖ составляла 55 см³ [29,9; 73,5]. При проведении предоперационного обследования у 16,7% пациентов выявлены узловые образования ЩЖ: в 10% ($n=6$) случаев выявлен одноузловой зоб, в 6,7% ($n=4$) — многоузловой зоб. По результатам морфологического исследования у 8 пациентов отмечался активно пролиферирующий коллоидный зоб, а у 2 пациентов с одноузловым зобом — папиллярная карцинома.

РИТ была проведена 62 пациентам. Медиана возраста на момент радикального лечения составила 14,9 года [12,5; 16,2]. У 11 пациентов (17,7%) отмечался объем ЩЖ более 50 см³, медиана объема ЩЖ составляла 28,6 см³ [22,0; 47,7]. Ни у кого узловых образований ЩЖ выявлено не было. Медиана активности йода 131 составила 920 МБк [720; 1100].

У части пациентов после тотальной тиреоидэктомии отмечались послеоперационные осложнения: у 12 пациентов развился гипопаратиреоз (у 3 — транзиторный,

у 6 — постоянный), у 3 пациентов — парез возвратного нерва (у 2 — транзиторный).

Таким образом, медиана объема ЩЖ перед проведением радикального лечения была достоверно больше у детей 1-й группы, $p=0,016$, кроме того, отмечалась достоверная разница в уровне АТрТТГ между 2 группами пациентов ($p<0,05$). В 1-й группе было выявлено достоверно больше узловых образований ЩЖ по результатам предоперационного обследования ($p=0,0007$) и ЭОП в активной стадии ($p=0,03$).

Катамнестическое наблюдение после радикального лечения детей с диффузным токсическим зобом

Катамнестическое обследование было проведено 70 пациентам (40 после хирургического лечения и 30 после РИТ).

Оперативное лечение проводилось под контролем нейромониторинга у 31 пациента. Из них в послеоперационном периоде парез возвратного нерва отмечался у 3 детей, у 2 из них голос восстановился в течение 2 мес после операции, судьба 1 ребенка неизвестна. Послеоперационный гипопаратиреоз развился у 12 детей (20%), катамнестические данные получены от 9 из них: у 3 пациентов гипопаратиреоз носил транзиторный характер (исчез через 6–12 мес после хирургического лечения), у 6 сохраняется и требует заместительной терапии.

Все пациенты после тиреоидэктомии находятся на терапии левотироксином натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 125 мкг/сут [100; 150].

Во 2-й группе было проведено мониторингирование данных у 30 детей. Гипотиреоз после проведения РИТ развивался через 1–4 мес, у большинства детей через 1–2 мес, всем детям назначалась терапия левотироксином натрия. Медиана дозы левотироксина натрия составила 100 мкг/сут [75; 125]. Четверем пациентам потребовалось проведение повторной процедуры РИТ, согласно результатам построенной ROC-кривой, риск повторного применения РИТ выше при объеме более 55,05 см³. Во всех 4 случаях объем ЩЖ составлял более 55 см³ (67,8, 87,6, 94,5, 56 см³), после чего развился гипотиреоз (через 1–2 мес после повторной РИТ). Медиана первой дозы РФП у данных пациентов составила 920 МБк [731,3; 1100]. Медиана активности РИТ при повторном проведении — 575 МБк [512,5; 722,5].

Таблица 3. Лабораторно-инструментальные данные детей с ДТЗ перед проведением радикального лечения

Показатель	Оперативное лечение	РИТ	p
Кол-во детей, n	60	62	
Возраст, лет	13,9 [11,7; 16,7]	14,9 [12,5; 16,2]	0,32
ТТГ (0,43–4,2 мМЕ/л)	0,02 [0,002; 1,8]	0,22 [0,006; 2,1]	0,25
СТ ₄ (10,1–17,9 пмоль/л)	12,5 [9,3; 18,7]	12,0 [9,3; 15,0]	0,17
СТ ₃ (2,8–6,3 пмоль/л)	6,4 [5,3; 9,2]	5,3 [4,4; 7,2]	0,07
АТрТТГ (0–1,75 МЕ/л)	14,3 [6,2; 26,4]	6,2 [2,2; 16,8]	0,014
Объем ЩЖ, см ³	55,0 [29,9; 73,5]	28,6 [22,0; 47,7]	0,016
Кол-во детей с узловыми образованиями в ЩЖ, n	10	0	0,0007
Кол-во детей с активной стадией ЭОП, n	4	0	0,03

ОБСУЖДЕНИЕ

Тиреоидэктомия является эффективным радикальным методом лечения ДТЗ [25–30], однако во многих странах не самым часто используемым по сравнению с терапией радиоактивным йодом [31]. Несмотря на низкий процент рецидивов после тотальной тиреоидэктомии, пациенты с ДТЗ подвергаются повышенному риску послеоперационных осложнений, включая кровотечения, парез возвратного нерва и гипопаратиреоз [25, 26].

Послеоперационный гипопаратиреоз — одно из тяжелых осложнений тиреоидэктомии [32, 33]. В большинстве случаев гипокальциемия носит транзиторный характер, но повреждение паращитовидных желез может привести к стойкому гипопаратиреозу.

Транзиторная гипокальциемия чаще развивается у пациентов с гипертиреозом из-за повышенного метаболизма костной ткани (синдром «голодных костей») [33]. Риск транзиторной гипокальциемии может быть снижен у пациентов с ДТЗ за счет предоперационного приема препаратов кальция [33]. В двух крупных ретроспективных исследованиях (R. Bellantone, 2002; E. Efremidou, 2009) сообщалось, что после тиреоидэктомии при ДТЗ транзиторная гипокальциемия наблюдалась у 7,3% пациентов, а постоянная — у 0,3–3,4% [34, 35]. В нашем исследовании в послеоперационном периоде гипопаратиреоз развился у 20% пациентов (12 человек), катамнез показал, что как минимум у 6 из них он носит постоянный характер, у 3 — транзиторный характер.

Наиболее опасным осложнением тиреоидэктомии является повреждение возвратных гортанных нервов, приводящее к парезу голосовых связок и возможному нарушению дыхания, требующему трахеостомии. По данным зарубежной литературы отмечается, что риск постоянного пареза возвратного гортанного нерва составляет от 0 до 0,4%, а транзиторный парез возвратного гортанного нерва встречается у 1,3% пациентов [25]. Среди наших прооперированных пациентов послеоперационный парез возвратного гортанного нерва развился у 3 пациентов из 60 (5%), у 2 из них он носил транзиторный характер, в 1 случае информации получить не удалось.

Распространенность рака ЩЖ у пациентов с гипертиреозом изучается на протяжении многих лет, но точная связь между этими заболеваниями не установлена. Было высказано предположение, что гипертиреоз является фактором защиты от развития злокачественных новообразований. По другим данным, это частично связано с низким уровнем ТТГ, вызывающим подавление роста ткани ЩЖ и тем самым предотвращающее развитие роста раковых клеток [31]. Наоборот, высокий уровень ТТГ в сыворотке рассматривался в качестве фактора риска по развитию рака ЩЖ, и эксперименты *in vitro* показали, что ТТГ обладает способностью стимулировать рост фолликулярных клеток ЩЖ [31]. Метаанализ данных 28 исследований показал, что имеется положительная связь между повышенным уровнем ТТГ и уровнем злокачественности узловых образований ЩЖ [36]. В то же время недавние исследования показали, что может существовать связь между низким уровнем ТТГ в сыворотке и злокачественными новообразованиями и даже предполагают повышенную вероятность агрессивного течения у этих пациентов [37–41]. Перекрестные иссле-

дования в Европе и США с 2014 по 2017 гг. показали, что уровни ТТГ в сыворотке крови, находящиеся ниже нормального диапазона, связаны с повышенным риском рака ЩЖ [42, 43]. Кроме того, общенациональное когортное исследование, проведенное в Дании, выявило повышенный риск развития рака ЩЖ у пациентов с гипертиреозом. Сделано предположение, что имитирующие ТТГ эффекты, вызванные циркулирующими АТрТТГ при ДТЗ, ответственны за повышенный риск злокачественной трансформации [44]. В исследовании, проведенном в Исландии, в качестве объяснения связи между уровнем ТТГ и раком ЩЖ рассматривается генетическая предрасположенность, а также предполагается, что низкие уровни ТТГ могут приводить к недостаточной дифференцировке клеток ЩЖ и способствуют высокой предрасположенности к мутациям и злокачественной трансформации [45]. По данным нашего исследования, у 16,7% пациентов были выявлены узловые образования (у 6 пациентов — одноузловой зоб, у 4 пациентов — многоузловой зоб). По результатам морфологического исследования папиллярная карцинома подтверждена у 2 из 10 детей, у остальных 8 детей по данным гистологического исследования — активно пролиферирующий коллоидный зоб.

Преимуществами РИТ являются относительно низкая стоимость, простота введения препарата и относительная безопасность [46]. Относительным противопоказанием к проведению РИТ является наличие ЭОП. В многочисленных исследованиях изучалось влияние РИТ на развитие или прогрессирование ЭОП, полученные данные неоднозначны. В исследовании, проведенном A. Kung et al. [47], развитие или прогрессирование офтальмопатии в течение 2 лет наблюдения отмечалось у 22,8% пациентов в группе РИТ и у 24, % в группе получавших тиреостатическую терапию [48]. Однако в исследовании L. Bartalena et al. [48] сообщалось, что частота развития или прогрессирования офтальмопатии была значительно выше в группе РИТ (15,3%) по сравнению с группой на терапии метимазолом (2,7%), $p < 0,001$.

В нашем исследовании ухудшение течения офтальмопатии, потребовавшее проведения пульс-терапии, отмечалось только у 1 пациента после РИТ (3,8%).

Целью радикального лечения ДТЗ является развитие гипотиреоза. По данным исследований, после проведения РИТ у детей эффект достигается у 95% пациентов [19, 49], в нашем исследовании РИТ была эффективной у 93,6% пациентов, 4 пациентам для достижения эффекта потребовалось повторное проведение РИТ. Согласно результатам, риск повторного проведения РИТ выше при объеме ЩЖ более 55,05 см³.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам анализа данных можно судить, что РИТ — эффективный и безопасный метод лечения ДТЗ у детей. Полная ремиссия заболевания достигается в 93,6% после первой процедуры в течение 5 лет и наступает в течение 1–4 мес после РИТ. Эффективность РИТ зависит от объема ЩЖ, более эффективна процедура при объеме менее 55 см³. При большем объеме риск повторной процедуры возрастает.

Тотальная тиреоидэктомия при ДТЗ приводит к ликвидации симптомов сразу после оперативного лечения.

После хирургического лечения в 75% случаев осложнений не наблюдается, в 20% развивается гипопаратиреоз (в 33,3% — транзиторный). Проведение операции под контролем нейромониторинга позволяет снизить риск развития пареза возвратного гортанного нерва, но не гарантирует отсутствие осложнения, которое в нашем случае наблюдалось в 5%. Наличие узловых образований на фоне ДТЗ не исключает рак ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Иванникова Т.Е., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Шеремета М.С., Бровин Д.Н. — концепция и дизайн исследования; Шеремета М.С. — проведение радиойодтерапии; Бровин Д.Н. — проведение хирургического лечения; Иванникова Т.Е. — написание текста, статистическая обработка данных; Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Шеремета М.С., Бровин Д.Н. — редакция 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. Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>
2. Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2980-2987. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00273>
3. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):358-363. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x>
4. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-3826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0842>
5. Wong GWK, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: A follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):547-550. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01252.x>
6. Rodanaki M, Lodefalk M, Forsell K, et al. The Incidence of Childhood Thyrotoxicosis Is Increasing in Both Girls and Boys in Sweden. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(3):195-202. doi: <https://doi.org/10.1159/000500265>
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. С. 215-239. [*Federalnye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolovaniyami*. Ed by Dedov II, Peterkova VA. — Moscow: Praktika; 2014. P. 215-239. (In Russ.)].
8. Безлепкина О.Б. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Грейвса у детей // *Проблемы Эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №3. — С. 59-68. [Bezlepina OB. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of Graves' disease in the children. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):59-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460359-68>
9. van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):219-229. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0077>
10. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, et al. Predictors of Autoimmune Hyperthyroidism Relapse in Children after Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3817-3826. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0842>
11. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, et al. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):110-119. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1944>
12. Гостимский А.В., Передерев С.С. Современные проблемы хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом детского возраста // *Педиатр*. — 2013. — №4. — С. 69-76. [Gostimskii AV, Peredereev SS. Sovremennye problemy khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh diffuznym toksicheskim zobom detskogo vozrasta. *Pediatr*. 2013;4:69-76. (In Russ.)].
13. Румянцев П.О., Кияев А.Б., Шеремета М.В., Чукулаева О.А. Радиойодтерапия тиреотоксикоза у детей. Показания, эффективность и безопасность. Обзор литературы // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 6-12. [Rumiantsev PO, Kiyaev AV, Shehmeta MS, Chikulaeva OA. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis in children and adolescents. Indications, efficacy and safety. Literature review. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):6-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg201646-12>
14. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-738. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750>
15. Prasai A, Nix PA, Aye M, et al. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. *J Laryngol Otol*. 2013;127(7):681-684. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215113001254>
16. Quérat C, Germain N, Dumollard J-M, et al. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(2):63-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janorl.2014.04.005>
17. Edfae O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
18. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. *JAMA*. 2015;314(23):2544-2554. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
19. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, et al. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):660-667. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2606-x>
20. Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. Antithyroid Drugs—The Most Common Treatment for Graves' Disease in the United States: A Nationwide Population-Based Study. *Thyroid*. 2016;26(8):1144-1145. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0222>
21. Aung ET, Zammitt NN, Dover AR, et al. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):192-199. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13873>
22. Sirianong N, Kevalae U, Prapai D, et al. Radioactive Iodine for Thyrotoxicosis in Childhood and Adolescence: Treatment and Outcomes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):95-97. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.951>
23. Azizi F, Amouzegar A. Management of thyrotoxicosis in children and adolescents: 35 years' experience in 304 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(2):159-165. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0394>
24. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism—Prognostic Factors for Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3611-3617. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7781>
25. Prasai A, Nix PA, Aye M, et al. Total thyroidectomy for safe and definitive management of Graves' disease. *J Laryngol Otol*. 2013;127:681-684. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215113001254>
26. Quérat C, Germain N, Dumollard J-M, et al. Surgical management of hyperthyroidism. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(2):63-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janorl.2014.04.005>
27. Phitayakorn R, Morales-Garcia D, Wanderer J, et al. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective. *Am J Surg*. 2013;206(5):669-673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.07.005>
28. Catania A, Guaitoli E, Carbotta G, et al. Total thyroidectomy for Graves' disease treatment. *Clin Ter*. 2013;164:193-196. doi: <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1548>

29. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, et al. What Is the Best Definitive Treatment for Graves' Disease? A Systematic Review of the Existing Literature. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):660-667. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2606-x>
30. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010576.pub2>
31. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. *JAMA*. 2015;314(23):2544-2554. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>
32. Edfae O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
33. Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, et al. Preventing Postoperative Hypocalcemia in Patients with Graves Disease: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):952-958. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4077-8>
34. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: Review of 526 cases. *World J Surg*. 2002;26(12):1468-1471. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6426-1>
35. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg*. 2009;52(1):39-44.
36. Desforges JF, Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med*. 1993;328(8):553-559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199302253280807>
37. Tufano RP, Noureldine SI, Angelos P. Incidental Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2015;141(6):566. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.0647>
38. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease: an Institutional Experience. *Endocr Pathol*. 2015;26(1):48-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9343-6>
39. Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):646-653. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
40. McLeod DSA, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2682-2692. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1083>
41. Boostrom S, Richards ML. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Graves' disease and a thyroid nodule. *Otolaryngol Neck Surg*. 2007;136(2):278-281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.09.011>
42. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroglobulin, and Thyroid Hormones and Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma: The EPIC Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6). doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju097>
43. Huang H, Rusiecki J, Zhao N, et al. Thyroid-Stimulating Hormone, Thyroid Hormones, and Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Nested Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(8):1209-1218. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0845>
44. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control*. 2009;20(1):75-86. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9219-5>
45. Shaha AR. Controversies in the Management of Thyroid Nodule. *Laryngoscope*. 2000;110(2):183-183. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-200002010-00001>
46. Becker DV. Choice of Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1984;311(7):464-466. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198408163110710>
47. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(2):542-546. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.2.7913934>
48. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801083380201>
49. Rivkees SA, Dinan C. An Optimal Treatment for Pediatric Graves' Disease Is Radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):797-800. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1239>

Рукопись получена: 31.03.2022. Одобрена к публикации: 04.04.2022. Опубликовано online: 30.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иванникова Татьяна Евгеньевна [Tatyana E. Ivannikova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4541-7673>; SPIN-код: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatyana Yu. Shiryayeva, MD, PhD]; e-mail: tasha-home@list.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; SPIN-код: 1322-0042; e-mail: tasha-home@list.ru

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

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

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

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

SPIN-код: 2518-9054; e-mail: d.brovin@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; SPIN-код: 3884-0945;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru;

ЦИТИРОВАТЬ:

Иванникова Т.Е., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Шеремета М.С., Бровин Д.Н., Безлепкина О.Б. Радикальное лечение диффузного токсического зоба у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ivannikova TE, Shiryayeva TY, Nagaeva EV, Sheremeta MS, Brovin DN, Bezlepkina OB. Definitive treatment of Graves' disease in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):104-111. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13086>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ»



© Л.В. Адамян^{1,6}, Е.Н. Андреева^{2,6}, Ю.С. Абсатарова², О.Р. Григорян², И.И. Дедов², Г.А. Мельниченко², Л.В. Сутина³, О.С. Филиппов^{4,7}, Е.В. Шереметьева^{2*}, Г.Е. Чернуха¹, М.И. Ярмолинская^{5,8}

¹Национальный исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

⁶Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁷Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁸Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различны. СПЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей. Целевая аудитория данных клинических рекомендаций — акушеры-гинекологи, эндокринологи, терапевты, врачи общей практики. В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровням убедительности рекомендаций и достоверности доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников; ановуляция; сахарный диабет 2 типа; комбинированные оральные контрацептивы; тестостерон; бесплодие.

CLINICAL GUIDELINES «POLYCYSTIC OVARY SYNDROME»

© Leila V. Adamyan^{1,6}, Elena N. Andreeva^{2,6}, Yulia S. Absatarova², Olga R. Grigoryan², Ivan I. Dedov², Galina A. Melnichenko², Larisa V. Suturina³, Oleg S. Filippov^{4,7}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{2*}, Galina E. Chernukha¹, Maria I. Yarmolinskaya^{5,8}

¹ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

²Endocrinology research centre, Moscow, Russia

³Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁷Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁸North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a polygenic endocrine disorder caused by both genetic and epigenetic factors. Depending on the period of a woman's life, the clinical picture, diagnosis, and treatment tactics of the disease are different. PCOS has a complex of reproductive, metabolic and psychological characteristics. The target audience of these clinical recommendations are obstetrician-gynecologists, endocrinologists, general practitioners, general practitioners. In these clinical guidelines, all information is ranked according to the level of persuasiveness of recommendations and the reliability of evidence, depending on the number and quality of studies on this issue.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, anovulation, type 2 diabetes mellitus, combined oral contraceptives, testosterone, infertility

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ДЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность

ИСА — индекс свободных андрогенов
КОК — комбинированные оральные контрацептивы;
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра
МРТ — магнитно-резонансная томография;
нВДКН — неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников



НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	— окружность талии
ПГТТ	— пероральный глюкозотолерантный тест
ПКЯ	— поликистозные яичники
СД	— сахарный диабет
СОАС	— синдром обструктивного апноэ сна
СПЯ	— синдром поликистозных яичников
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ТТГ	— тиреотропный гормон
УДД	— уровень достоверности доказательств
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УУР	— уровень убедительности рекомендаций
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
17ОНР	— 17-оксипрогестерон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ASRM	— American Society for Reproductive Medicine
ESHRE	— European Society of Human Reproduction and Embryology
HOMA	— Homeostasis model assessment

1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПЯ) — ПОЛИГЕННОЕ ЭНДОКРИННОЕ РАССТРОЙСТВО, ОБУСЛОВЛЕННОЕ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИМИ, ТАК И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ РАЗЛИЧНЫ. СПЯ ИМЕЕТ КОМПЛЕКС РЕПРОДУКТИВНЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ [1].

СПЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. СПЯ является фактором риска развития бесплодия, андрогензависимой дерматопии (акне, гирсутизма, алопеции), нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета (СД) 2 типа), дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессии, тревожных расстройств, нарушений настроения), онкологических заболеваний (рака эндометрия,

некоторых форм рака молочной железы), чему в значительной степени способствует наличие у 40–85% женщин с СПЯ избыточной массы тела или ожирения [2–4, 98–100].

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии СПЯ. В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в 4 различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль. Это нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей.

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

В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 8 до 21%. Показатели распространенности СПЯ зависят от особенностей популяционной выборки [5].

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

Дисфункция яичников (E28):

E28.2 Синдром поликистоза яичников.

1.3 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Европейским обществом репродукции (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и эмбриологии человека и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) (Роттердам, 2003) [6] выделены основные критерии СПЯ: олигоановуляция, гиперандрогенемия (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Согласно ASRM/ESHRE (2003), International PCOS Network (2018), наличие любых 2 из 3 основных критериев определяет наличие определенного вида (фенотипа) СПЯ [1, 5, 7] (табл. 1).

Таблица 1. Основные виды (фенотипы) СПЯ

		Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая биохимическая)	и/или	Поликистозная структура яичников по данным УЗИ
Вид (фенотип) («классический»)	A	+	+		+
Вид (фенотип) («ановуляторный»)	B	+	+		
Вид (фенотип) («овуляторный»)	C		+		+
Вид (фенотип) («неандрогенный»)	D	+			+

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

Диагностика СПЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологического строения яичников с помощью УЗИ.

Диагностические подходы отличаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. У подростков СПЯ диагностируется при наличии клинической гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии практически не используются. Также в этом разделе будут рассмотрены диагностические критерии сопутствующей патологии СПЯ, которая может возникать чаще, чем в общей популяции, а также являться следствием СПЯ.

Ультрасонографические критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц — наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника $\geq 10 \text{ см}^3$ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов);
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании — увеличение объема любого яичника $\geq 10 \text{ см}^3$ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

2.1 Физикальное обследование

При наличии клинической гиперандрогении (акне, избыточный рост волос на теле и лице, выпадение волос на волосистой части головы) необходимо провести определенные оценочные методики.

- **Рекомендуется** подсчет гирсутного числа женщинам с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле для оценки степени выраженности гирсутизма по модифицированной шкале Ферримана–Голлвея (приложение Г1, рис. 1) [5, 8–11].

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

Комментарии: Распространенность гирсутизма при классическом фенотипе СПЯ достигает 75%.

Согласно последним рекомендациям, о гирсутизме, как правило, свидетельствует сумма баллов по модифицированной Шкале Ферримана–Голлвея ≥ 4 –6, однако имеются расовые особенности оценки гирсутизма [1].

У некоторых представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале ≥ 8 . У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по данной шкале ≥ 3 [12]. Более выраженный гирсутизм характерен для женщин Ближнего Востока, Латинской Америки и Средиземноморья [1]. Однако степень гирсутизма при СПЯ не всегда коррелирует со степенью избытка андрогенов. Тяжелый гирсутизм может наблюдаться при незначительном повышении уровня андрогенов в сыворотке крови, а значительное повышение показателей не всегда сопровождается гирсутизмом. Это несоответствие между

уровнем гормонов и степенью выраженности гирсутизма отражает разную индивидуальную чувствительность ткани-мишени к этим гормонам.

- **Рекомендуется** консультация врача дерматолога-венеролога при наличии жалоб на акне и выпадение волос для выявления причины этих патологических состояний [10, 13].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Нет валидированных оценочных шкал для определения степени тяжести угревых высыпаний. Шкала Людвига предпочтительна для оценки степени выраженности алопеции.

Наличие акне и алопеции не является надежным критерием гиперандрогении.

У подростков в качестве клинического признака гиперандрогении рассматривается только выраженное акне.

- **Рекомендуется** проводить физикальное обследование с оценкой наличия черного акантоза при СПЯ [13–15].

УУР — С (УДД — 4).

Комментарии: К клиническим маркерам инсулинорезистентности (ИР) у пациенток с СПЯ относится черный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, чаще шеи, подмышечных впадин, паховой области, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом).

- **Рекомендуется** всем женщинам с подозрением на СПЯ проводить измерения роста и массы тела с вычислением ИМТ для диагностики избыточной массы тела или ожирения (приложение Г2) [1, 7, 17, 18, 19, 20, 109]

УУР — А (УДД — 2).

Комментарии: ИМТ вычисляется по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

Повышение ИМТ при СПЯ встречается чаще, чем в общей популяции, что в 4 раза увеличивает риск СД 2 типа в этой популяции [90].

Ожирение при СПЯ:

- дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- фактор риска рака эндометрия (который встречается в 2–6 раз чаще в сравнении с женщинами без СПЯ);
- усугубляющий фактор риска депрессивных и тревожных состояний;
- фактор, влияющий на процент рождаемости, ответ на восстановление репродуктивной функции и исход беременности.

- **Рекомендуется** всем женщинам с подозрением на СПЯ проводить измерение окружности талии (ОТ) для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения (приложение Г2) [17–20].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Показателем абдоминального (висцерального или мужского) типа ожирения (с которым и связаны более высокие риски нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний) у женщин является $\text{ОТ} > 80 \text{ см}$. В Японии используют значения 85 см для мужчин и 90 см для женщин [101]. Женщины с СПЯ чаще имеют абдоминальное ожирение, которое ассоциировано с метаболическими заболеваниями. Абдоминальное ожирение напрямую связано с ИР. Измерение ОТ — информативный и простой антропометрический метод,

позволяющий выявить метаболические нарушения, поскольку этот показатель прямо коррелирует с количеством абдоминального жира.

2.2 Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендуется** всем женщинам с подозрением на СПЯ исследование уровня свободного тестостерона в крови расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов (ИСА), или биодоступного тестостерона для оценки наличия биохимической гиперандрогении [1, 2, 4, 7, 21–23, 120].

УУР — В (УДД — 2).

Комментарии: ИСА — это показатель соотношения общего тестостерона к глобулину, связывающему половые гормоны (ГСПГ). Для расчета ИСА используют формулу: ИСА = общий тестостерон (нмоль/л) / ГСПГ (нмоль/л) × 100.

Нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода — 0,8–11%.

Для расчета биодоступного тестостерона необходимо, наряду с тестостероном, определение уровня альбумина сыворотки крови.

• Для оценки наличия биохимической гиперандрогении (исследование уровней общего и свободного тестостерона в крови) у пациенток с подозрением на СПЯ **рекомендуется** жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS), газовая хроматография с масс-спектрометрией (gas chromatography-tandem mass spectrometry, GC-MS), а также радиоиммунологическое исследование (РИА) с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией [1, 2, 4, 7, 21–23, 119].

УУР — В (УДД — 3).

Комментарии: При интерпретации показателей тестостерона необходимо руководствоваться референсными интервалами, используемыми лабораторией.

• **Не рекомендуется** использовать прямые методы определения свободного тестостерона, основанные на иммуоферментном и радиометрическом анализе в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью [1, 2, 4, 7, 21–23].

УУР — С (УДД — 5).

• **Рекомендуется** исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и андростендиона в крови в случае, когда уровни общего и свободного тестостерона не повышены, хотя эти маркеры представляют ограниченную дополнительную информацию в диагностике СПЯ [1, 2, 4, 7, 21–23].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Данные показатели являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПЯ и не должны использоваться на первом этапе диагностики.

• **Не рекомендуется** оценка биохимической гиперандрогении у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК; по анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) — Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) или иные гормонсодержащие препараты, влияющие на уровни тестостерона вследствие возможного получения ложных результатов (по АТХ — спиронолактон, антиандрогены) [1, 2, 4, 7, 21–23].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Если необходимо проведение диагностических проб, то нужно отменить препараты на 3 мес. На время отмены КОК (по АТХ — Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) женщинам, не планирующим беременность, необходимо рекомендовать негормональные методы контрацепции.

• **Рекомендуется** оценка гликемического статуса при первичном обследовании каждой пациентки с СПЯ. Для оценки гликемического статуса используются: исследование уровня глюкозы в крови натощак, проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови [118].

УУР — В (УДД — 2).

• **Рекомендуется** проводить 2-часовой ПГТТ с 75 г глюкозы пациенткам с СПЯ при наличии факторов риска (ИМТ > 25 кг/м² (или > 23 кг/м² у азиаток), гипергликемия натощак, нарушение толерантности к углеводам или гестационный диабет в анамнезе, тягостный наследственный анамнез по СД 2 типа, принадлежность к этнической группе высокого риска) [1, 2, 4, 7, 21–23].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: У женщин репродуктивного возраста с СПЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются нарушения углеводного обмена (в 5 раз — в Азии, в 4 раза — в США и в 3 раза — в Европе), независимо от ожирения, но усугубляются его наличием.

Оценку показаний к проведению ПГТТ у пациенток с СПЯ необходимо проводить на первичной консультации, на этапе прегравидарной подготовки и в период беременности между 24 и 28-й неделями (при отсутствии прегестационного сахарного диабета).

• **Рекомендуется** повторное проведение ПГТТ каждые 1–3 года в зависимости от наличия факторов риска развития нарушений углеводного обмена (например, при наличии центрального (висцерального) ожирения, прибавки массы тела и/или симптомов развития диабета) [1, 24–30].

УУР — С (УДД — 5).

• **Не рекомендуется** исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови в качестве диагностического критерия СПЯ у женщин с подозрением на СПЯ [1, 31–34, 117].

УУР — В (УДД — 2).

• **Не рекомендуется** рутинное исследование уровня инсулина плазмы крови у пациенток с подозрением на СПЯ или при верифицированном СПЯ [1, 24–30, 35].

УУР — С (УДД — 5).

• **Рекомендуется** использовать методы не прямой оценки ИР с помощью индексов Homeostasis model assessment (НОМА) и Caro [1, 24–30, 35].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Золотым стандартом диагностики ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одномоментной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. Упрощенной моделью клэмп-теста является внутривенный глюкозотолерантный тест, основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови. Однако эти методы являются инвазивными, трудоемкими и дорогостоящими, что не позволяет широко использовать их в клинических исследованиях.

Значения индексов HOMA и Caro существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина. Индекс HOMA-IR (в норме менее 3,9) определяется по формуле:

Уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × Уровень инсулина натощак (мЕд/л)/22,5.

Индекс отношение глюкозы (в ммоль/л) к инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение $\geq 0,33$.

2.3. Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза пациенткам с СПЯ или при подозрении на него для верификации диагноза [1, 7, 38–41, 116].

УУР — А (УДД — 2).

Комментарии: Рекомендовано использовать ультразвуковые критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц — наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов);
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании — увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

При наличии желтого тела, кист или доминантных фолликулов УЗИ выполняется повторно, после спонтанной или индуцированной менструации.

• **Не рекомендуется** использовать ультразвуковые признаки поликистозных яичников у подростков с подозрением на СПЯ в течение 8 лет после наступления менархе в качестве диагностического критерия в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте [1, 38, 39, 102].

УУР — С (УДД — 5).

• **Рекомендуется** использование трансвагинального доступа при УЗИ органов малого таза у сексуально активных женщин с подозрением на СПЯ или с СПЯ, при сохранном менструальном цикле — в фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее — либо независимо от менструации, либо на 3–5-й дни после менструации, индуцированной прогестероном (проба с прогестероном) [1, 7, 38].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Данные критерии не следует применять у женщин, получающих КОК.

2.4 Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла у женщин репродуктивного периода:

- продолжительность цикла более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год у женщин;
- продолжительность цикла менее 21 дня [1].

УУР — С (УДД — 5).

• **Рекомендуется** использовать следующие критерии нерегулярного цикла у подростков [1]:

- продолжительность >90 дней для любого цикла на первом году после менархе;

- <21 или >45 дней в период от 1 до 3 лет после менархе;
- первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3 лет после телархе;
- <21 или >35 дней или <8 циклов в год в период от 3 лет после менархе.

УУР — С (УДД — 5).

• **Рекомендуется** исследование уровня прогестерона в крови на 6–8-й день после овуляции для верификации овуляторной дисфункции у женщин репродуктивного периода [1, 7, 38].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: При регулярных менструальных циклах возможна оценка овуляторной функции яичников по данным УЗИ органов малого таза на 21–22-й день менструального цикла. Уровень прогестерона <3 нг/мл в середине лютеиновой фазы свидетельствует об отсутствии овуляции, <10 нг/мл или сумма измерений в 3 последовательных циклах <30 нг/мл может свидетельствовать о неполноценной лютеиновой фазе менструального цикла.

• **Рекомендуется** выявлять у пациенток с СПЯ и избыточным весом или ожирением симптомы, характерные для синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) (храп, дневная сонливость и повышенная утомляемость), и при их наличии производить полисомнографическое исследование [1, 117].

УУР — В (УДД — 2).

Комментарии: Пациентки с диагностированным СОАС направляются в специализированное лечебное учреждение.

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с СПЯ

• **Рекомендуется** проводить измерение АД ежегодно, при необходимости и наличии жалоб чаще всем пациенткам с СПЯ в связи с повышенным риском ССЗ [1, 7, 46–51, 113].

УУР — С (УДД — 3).

• **Рекомендуется** проводить измерение ОТ и расчет ИМТ при каждом визите у всех женщин с СПЯ в связи с повышенным риском ССЗ [1, 7, 46–51, 113].

УУР — С (УДД — 3).

• **Рекомендуется** проводить оценку липидного профиля (анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический) на первичной консультации в связи с повышенным риском ССЗ, а далее частота исследования зависит от выявленной патологии [1, 7, 46–51, 113].

УУР — С (УДД — 3).

Комментарии: К группе риска относят женщин с СПЯ при наличии хотя бы одного из следующих факторов: ожирение (особенно абдоминальное), курение, гипертензия, гиподинамия, дислипидемия, субклинический атеросклероз, нарушение толерантности к глюкозе, семейный анамнез по ранним ССЗ (менее 55 лет у родственников мужского пола, менее 65 лет — у родственниц женского пола).

• **Рекомендуется** проводить скрининг на наличие тревожно-депрессивных расстройств у всех пациенток с СПЯ в связи с повышенным риском данных нарушений [1, 7, 46, 52–55].

УУР — В (УДД 2)

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

Цели лечения: устранение проявлений андроген-зависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов.

КОК, метформин и другие фармакологические препараты при СПЯ используются off label (без официальных показаний в инструкции), однако имеется множество исследований, подтверждающих их эффективность. Врачи должны информировать пациенток и обсуждать эффективность, возможные побочные эффекты и последствия терапии для выработки персонализированной тактики ведения.

3.1. Консервативное лечение

- **Рекомендуется** использовать у пациенток с СПЯ модификацию образа жизни, включающую физические упражнения и рациональное сбалансированное питание, для достижения и поддержания нормальной массы тела, общего состояния здоровья и качества жизни на протяжении всей жизни [56–58].

УУР — А (УДД — 1).

Комментарии: Достижимые цели, такие как потеря веса на 5–10% в течение 6 мес у пациенток с избыточным весом, приводят к значительным клиническим улучшениям. Снижение массы тела на фоне модификации образа жизни у пациенток с СПЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно — углеводного обмена), однако ответ имеет индивидуальный характер. При СПЯ недостаточно доказательств предпочтения какой-либо конкретной диеты. Важно адаптировать диетические изменения в пищевых привычках пациентки с применением гибкого и индивидуального подхода по снижению калорийности питания и избегать излишне ограничительных и несбалансированных диет. Физическая активность у взрослых 18–64 лет должна составлять минимум 150 минут в неделю физической активности средней интенсивности, или 75 минут в неделю высокой интенсивности, или эквивалентная комбинация обоих, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю, не следующих подряд.

- **Рекомендуется** проводить терапию комбинированными гормональными контрацептивами (КГК): КОК (по АТХ — Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)), пластырь, интравагинальное кольцо у пациенток с СПЯ, нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) в качестве терапии первой линии [59–64].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Женщинам с СПЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учетом критериев приемлемости контрацепции ВОЗ [65]. При применении КГК у большинства пациенток с СПЯ польза превышает риски. Они не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем. Эффективность КГК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровней ГСПГ, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5 α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ. Для терапии может использоваться любой КГК с любой дозой эстрогенов, однако препараты, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерон, не должны рассматриваться как препараты первой линии при СПЯ из-за побочных эффектов, включая риск венозных тромбозов. Следует выбирать препарат с минимально-эффективной дозой этинилэстрадиола (20–30 мкг), гестаген же может быть любой, однако стоит принимать во внимание метаболическую нейтральность гестагенов при подборе лечения. Необходимо также учитывать наличие таких ассоциированных с СПЯ состояний, как избыточный вес и ожирение, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев повышение уровня гомоцистеина — это результат дефицита фолатов в организме, поэтому пациенткам с СПЯ могут быть рекомендованы КОК с фолатами [92–96, 103–107].

- **Рекомендуется** использовать сочетание КГК и антиандрогенов при лечении гирсутизма в случае, если через 6 мес или более КГК и косметическая терапия не смогли значимо улучшить симптомы [59, 111].

УУР — В (УДД — 1).

- **Рекомендуется** применение антиандрогенов при гирсутизме в качестве монотерапии только при наличии противопоказаний к применению КГК или при непереносимости КГК [66, 111].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: При назначении антиандрогенов необходима надежная контрацепция. ципротерон (50–100 мг в сутки) в циклическом или непрерывном режиме можно использовать у женщин в качестве лечения выраженных явлений андрогенизации (гирсутизма, акне) [1, 122, 123]. Спинолактон (от 50 до 200 мг в сутки) может быть рекомендован для лечения акне [2, 122]. Финастерид (2,5–5 мг в сутки) и флутамид (250–500 мг в сутки) не зарегистрированы в России для лечения гирсутизма у женщин, хотя они могут быть эффективны [111]. Флутамид может обладать гепатотоксичностью, что следует принимать во внимание при подборе терапии.

- **Рекомендуется** использовать метформин в качестве 2-й линии терапии у пациенток с СПЯ и нерегулярными менструациями в случае наличия противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости [59, 66, 68].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Метформин назначается в дозе 500 мг в сутки с постепенным еженедельным повышением по 500 мг, максимальная суточная доза — 1500 мг [59, 66, 68, 69].

- **Рекомендуется** применять метформин в дополнение к модификации образа жизни у женщин с СПЯ и ИМТ $\geq$ 25 кг/м² для контроля веса и улучшения метаболических исходов, а также подросткам «группы риска» или с установленным диагнозом СПЯ [66, 69].

УУР — А (УДД — 2).

Комментарии: Метформин может оказать терапевтический эффект в группах женщин с высоким метаболическим риском (факторы риска сахарного диабета, наличие нарушенной толерантности к глюкозе или определенные этнические группы высокого риска). При назначении метформина необходимо учитывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, зависят от дозы. Поэтому необходимо начинать с низкой дозы, с шагом 500 мг 1–2 раза в неделю. Препараты с пролонгированным высвобождением могут минимизировать побочные эффекты. Следует помнить, что длительное применение метформина может приводить к снижению витамина B12, поэтому назначение данной терапии должно обсуждаться с пациенткой. Следует информировать женщину о возможной эффективности, рисках и побочных эффектах этого лечения.

- **Рекомендуется** сочетание КГК и #метформина у женщин с СПЯ для коррекции метаболических нарушений, когда применение КГК и изменение образа жизни не приводят к достижению желаемых целей [59].

УУР — В (УДД — 1).

- **Рекомендуется** использовать фармакотерапию ожирения у пациенток с СПЯ и ИМТ $\geq$ 30 кг/м² или ИМТ $\geq$ 27 кг/м² при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: артериальная гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа, СОАС [1, 66, 70, 71].

УУР — А (УДД — 2).

Комментарии: Поведенческая терапия с целью уменьшения потребления пищи и увеличения физической активности является обязательным условием проводимого лечения. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения следует проводить спустя 3 мес от начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем 5% исходной в течение 3 мес.

При выборе препарата для лечения ожирения при СПЯ нужно принимать во внимание следующие данные.

У женщин с СПЯ, ИР, избыточным весом или ожирением при одновременном применении орлистата или метформина с КОК комбинация КОК+орлистат ассоциирована с более эффективным снижением веса и уровней липидов при лучшей переносимости лечения.

При применении лираглутида регистрируется большая потеря веса, чем при использовании орлистата и метформина. Изолированное применение лираглутида, его сочетания с метформином и изолированное использование метформина приводит, в отличие от орлистата, к уменьшению ОТ.

Исследования сибутрамина при СПЯ свидетельствуют о его эффективности, однако перед его применением требуется тщательная оценка кардиоваскулярного риска.

См. соответствующие клинические рекомендации «Ожирение».

- **Рекомендуется** применение бариатрической хирургии при СПЯ и ИМТ $\geq$ 40 кг/м² или $\geq$ 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением [66].

УУР — А (УДД — 2).

- **Рекомендуется** использовать кломифен у пациенток с СПЯ в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия [73].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Цель лечения пациенток с СПЯ — восстановление овуляторных менструальных циклов.

Модификация образа жизни, в частности, лечение ожирения, должны предшествовать индукции овуляции при СПЯ. Перед индукцией овуляции у женщин с СПЯ должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы).

Согласно международным клиническим рекомендациям, препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия рекомендован нестероидный ингибитор ароматазы — летрозол [1], однако в России этот препарат может быть рекомендован только с подписанием информированного добровольного согласия. Стимуляция овуляции летрозолом проводится в дозе 2,5 мг в сутки с 3-го по 7-й или с 5-го по 9-й дни менструального цикла, в случае отсутствия овуляции в следующем цикле стимуляции возможно увеличение дозы #летрозолла до 5 мг в сутки. Максимальная дозировка #летрозолла в протоколе стимуляции овуляции составляет 7,5 мг в сутки [124, 126]. Согласно данным проведенных РКИ и метаанализов, #летрозол в 1,5 раза эффективнее кломифена в достижении овуляции, наступлении беременности и живорождения без увеличения рисков многоплодной беременности или невынашивания [125].

При отборе пациенток для применения кломифена рекомендуется принимать во внимание ИМТ, возраст пациентки, наличие прочих факторов бесплодия. Кломифен назначается по 50–100 мг в день, в течение 5 дней, начиная со 2–5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза — 150 мг. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80%, частота зачатия — 22% на цикл. Лечение кломифеном проводится, как правило, в течение не более 6 овуляторных циклов. Кумулятивная частота рождения живых детей в расчете на 6 циклов индукции овуляции составляет 50–60% [91]. Повышенный индекс свободного тестостерона и ИМТ, наличие аменореи, увеличенный объем яичников являются предикторами неэффективности применения кломифена [92].

- **Рекомендуется** использовать #метформин у пациенток с СПЯ и ановуляторным бесплодием, а также отсутствием других факторов бесплодия в качестве альтернативной схемы стимуляции овуляции и улучшения овуляторной функции как в монотерапии, так и в сочетании с кломифеном цитратом (КЦ) [73–75].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Для преодоления резистентности к КЦ его можно комбинировать с метформином для повышения шансов на беременность (повышение частоты овуляции и зачатия в 1,6 раза, частоты живорождений — в 1,2 раза). Если #метформин используется для индукции овуляции у женщин с СПЯ, ожирением (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²), ановуляторным бесплодием и отсутствием других факторов

бесплодия, можно добавить КЦ для улучшения овуляторной функции и вероятности беременности.

- **Рекомендуется** проводить стимуляцию овуляции у пациенток с СПЯ гонадотропинами или лапароскопию в качестве 2-й линии терапии при неэффективности КЦ или отсутствии условий для его применения [76, 77, 112].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Гонадотропины могут использоваться в сочетании с #метформином у женщин с СПЯ, ановуляторным бесплодием, резистентностью к КЦ и отсутствием других факторов бесплодия для улучшения овуляторной функции, увеличения вероятности наступления беременности и рождаемости. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов. При проведении стимуляции гонадотропинами рекомендуется мониторировать овариальный ответ.

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** проведение лапароскопии у женщин с СПЯ и бесплодием при резистентности к КЦ, высоким уровне ЛГ, прочих показаниях к лапароскопической операции у пациенток (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия), невозможности мониторинга при использовании гонадотропинов [78].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Эффективность лапароскопического дреллинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью [67, 108]. Для достижения эффекта при СПЯ достаточно 4 пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание преждевременной овариальной недостаточности. У 50% пациентов после лапароскопии требуется индукция овуляции. Если через 12 нед после лапароскопии овуляция отсутствует, следует использовать стимуляцию КЦ, а через 6 мес применения КЦ возможно применение гонадотропинов.

- **Не рекомендуется** проводить лапароскопический дреллинг у пациенток с СПЯ с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно: для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении [79].

УУР — В (УДД — 1).

- **Рекомендуется** рассматривать бариатрическую хирургию у пациенток с СПЯ, ожирением и бесплодием как экспериментальную терапию с целью рождения здорового ребенка [80, 81].

УУР — С (УДД — 4).

Комментарии: Соотношение риска и пользы данной операции в настоящее время не определено. Требуются дальнейшие исследования. Рекомендуется использование надежной контрацепции в течение 12 мес после операции.

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

В период послеоперационной реабилитации необходимы ограничение тяжелых физических нагрузок, профилактика запоров. При эффективном хирургическом лечении СПЯ наступление беременности возможно уже в течение 3 мес после лапароскопической операции.

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

- Учитывая отдаленные сердечно-сосудистые риски, **рекомендовано** пожизненное динамическое наблюдение пациентки с СПЯ, также необходимы соблюдение принципов рационального питания и получение дозированных физических нагрузок [110].

УУР — С (УДД — 4).

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию.

1. Оперативное лечение СПЯ.

Показания к выписке пациентки из медицинской организации.

1. Клиническое выздоровление.

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

7.1 Дифференциальная диагностика

Наиболее часто встречающиеся нозологии, протекающие под маской СПЯ, представлены в приложении ГЗ.

- **Рекомендуется** у пациенток с подозрением на СПЯ исключить заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия и неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) при проведении дифференциальной диагностики [1, 7, 38, 42–46].

УУР — С (УДД — 5).

Комментарии: Критериями диагностики манифестного гипотиреоза являются повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) выше его нормальных значений и снижение концентраций свободной фракции тироксина. Снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы (обычно менее 0,1 мЕД/л) свидетельствует о гипертиреозе. Рекомендуется как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.

- **Рекомендуется** у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в раннюю фолликулярную фазу утром для диагностики нВДКН [1, 7, 38, 43, 46, 115].

УУР — В (УДД — 2).

Комментарии: Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7 дня), при аменорее — в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН. В случае значений базального 17ОНП более 30 нмоль/л или 10 нг/мл диагноз нВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях

17ОНР (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл — так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо КР82 13 проводить дополнительный стимулирующий тест с тетракозактидом — синтетическим аналогом АКТГ, что является золотым стандартом диагностики ВДКН во всем мире. При сомнительных результатах определения 17ОНР, невозможности проведения пробы с тетракозактидом, а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование.

7.2 ВРТ и СПЯ

- **Рекомендуется** применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) у женщин с СПЯ и бесплодием при неэффективности стимуляции овуляции и лапароскопии; сопутствующей патологии (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор), необходимости преимплантационной диагностики [76, 82, 121].

УУР — В (УДД — 2).

Комментарии: У пациенток с СПЯ при применении ВРТ высок риск гиперстимуляции яичников. Частота наступления клинической беременности на лечебный цикл у женщин с СПЯ составляет 35%, что сопоставимо с таковой у пациенток без СПЯ. Рекомендуется проводить перенос 1 эмбриона.

Предпочтителен протокол с антагонистами ГнРГ (по АТХ — Антигонадотропины) для уменьшения длительности стимуляции, дозы гонадотропинов и частоты синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Применение агонистов ГнРГ (по АТХ — Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона) в качестве триггера финального созревания ооцитов следует рекомендовать при повышенном риске СГЯ или в случае отсроченного переноса эмбрионов.

- **Рекомендуется** использовать метформин для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в качестве адъювантной терапии у женщин с СПЯ, проходящих лечение с помощью ВРТ [1, 83–86].

УУР — В (УДД — 1).

Комментарии: Метформин может снизить риски гиперстимуляции, однако значимо не влияет на уровень живорождения. Метформин назначается в дозе от 1000

до 2500 мг в сутки [1, 83–86]. При применении *in vitro* maturation (IVM) не характерно развитие синдрома гиперстимуляции яичников, что позволяет рассматривать данный метод как альтернативный.

7.3 Акушерские аспекты СПЯ

- **Рекомендуется** проводить прегравидарную подготовку у женщин с СПЯ для снижения гестационных осложнений [87].

УУР — В (УДД — 2).

Комментарии: Женщины с СПЯ представляют собой группу риска по развитию неблагоприятных исходов беременности. Частота ГСД, артериальной гипертензии, преэклампсии, согласно результатам мета-анализов, повышается в 3–4 раза. Риск осложненного течения беременности выше у женщин с «классическим» фенотипом СПЯ. Предконцепционная подготовка должна включать: отказ от курения, модификацию образа жизни, использование фолиевой кислоты. При естественном наступлении беременности у женщин с СПЯ частота выкидышей не увеличена, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Уровень невынашивания после индукции овуляции сопоставим с таковым при прочих формах бесплодия.

- **Рекомендуется** обязательное наблюдение женщины с СПЯ во время беременности в связи с повышенным риском развития гестационного диабета, гипертензивных осложнений, преэклампсии и связанных с этим осложнений, в частности, увеличения риска заболеваемости новорожденных [87–89].

УУР — В (УДД — 2)

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. 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 А2.**МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-акушеры-гинекологи, врачи-эндокринологи, врачи-терапевты, врачи общей практики;
- Студенты, ординаторы, аспиранты;
- Преподаватели, научные сотрудники.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню убедительности рекомендаций и достоверности доказательств в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме (табл. 3–5).

Таблица 3. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 4. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица 5. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1. ШКАЛА ФЕРРИМАНА-ГАЛЛВЕЯ

Название на русском языке: Шкала Ферримана-Галлвея Оригинальное название (если есть): Ferriman gallwey score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Yildizetal., 2010

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: Оценка степени выраженности оволосения

Содержание (шаблон): Оценивается степень выраженности оволосения в 9 областях тела по 4-балльной шкале

Ключ (интерпретация): Сумма баллов по всем областям называется гирсутизм числом.

Пояснения: Рекомендуется не прибегать к депиляции или удалять волосы с помощью воска в течение, как минимум, 4-х недель и избегать сбривания волос в течение не менее 5 дней до проведения исследования.

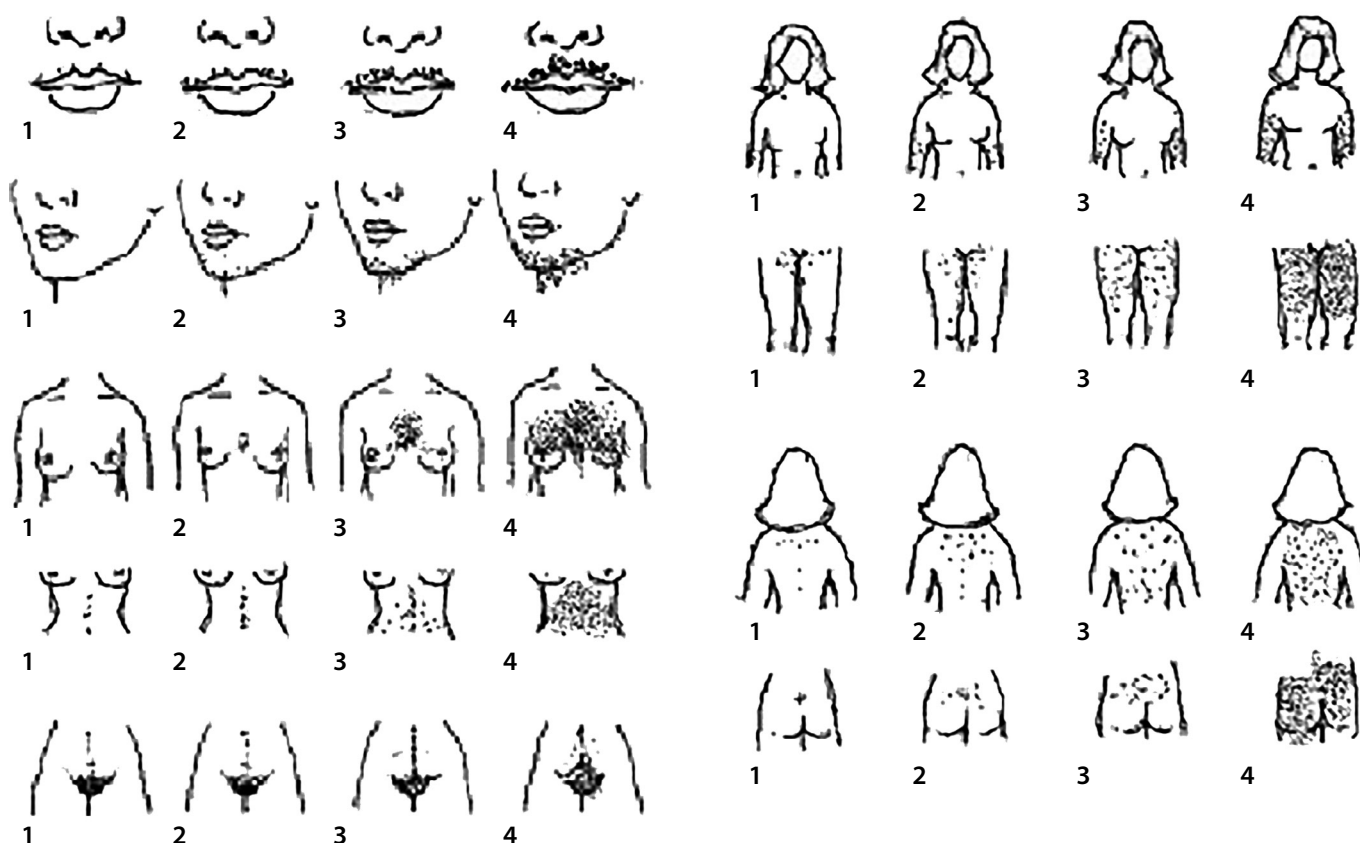


Рисунок 1. Модифицированная шкала Ферримана-Галлвея (Yildizetal., 2010)(цитируется с разрешения авторов).

ПРИЛОЖЕНИЕ Г2. КРИТЕРИИ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Раса	Европеоиды	Азиаты
Избыточный вес	ИМТ=25,0–29,9 кг/м ²	ИМТ=23,0–24,9 кг/м ²
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ² (39)	ИМТ ≥ 27,5 кг/м ² (39)

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

ПРИЛОЖЕНИЕ ГЗ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СПЯ С ДРУГИМИ НОЗОЛОГИЯМИ

Заболевания и состояния, некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПЯ

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, позволяющие провести дифференциальный диагноз
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в сыворотке крови или в моче (позитивный)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/индекса массы тела (ИМТ), интенсивные физические нагрузки в анамнезе, не характерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мультифолликулярные яичники	Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в сыворотке крови (снижены или на нижней границе нормы), Эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Преждевременная овариальная недостаточность	Аменорея сочетается с симптомами эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Андроген-продуцирующие опухоли	Вирилизация (включая изменение голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию)	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены)
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: часто на лице — «лунообразное» лицо с одновременным уменьшением верхних и нижних конечностей в объёме из-за атрофии мышечной и жировой ткани, «матронизм» (яркий румянец цианотического оттенка в совокупности с округлившимися чертами лица), скошенные ягодицы (вследствие атрофии мышц), широкие (часто более 1 см) багрово-фиолетовые стрии на животе, внутренней поверхности бедер и плеч, у женщин — на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче (повышен), кортизол в слюне в ночные часы (повышен), супрессивный ночной тест с дексаметазоном (недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром)
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток	Свободный ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста) в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

Примеры обоснования диагноза СПЯ

СПЯ (гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (гирсутизм, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (гирсутизм, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (гиперандрогенемия, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (гирсутизм, гиперандрогенемия, поликистоз яичников по УЗИ).
 СПЯ (олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ).

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА — см Рубрикатор клинических рекомендаций <https://cr.minzdrav.gov.ru/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices In The Evaluation And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-1426. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>
- Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2012;33(5):812-841. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1003>
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16057. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>
- Neven A, Laven J, Teede H, Boyle J. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(01):5-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
- Carmina E, Guastella E, Longo R. Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5508-5514. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160719105808>
- Carmina E, Guastella E, Longo R. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
- Spritzer P, Barone C, Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5603-5613. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720151243>
- Ezeh U, Huang A, Landay M, Azziz R. Long-Term Response of Hirsutism and Other Hyperandrogenic Symptoms to Combination Therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Women's Heal*. 2018;27(7):892-902. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6833>
- Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:98-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2012;18(2):146-170. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr042>
- Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Total Testosterone Assays in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Precision and Correlation with Hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5305-5313. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1123>
- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):300-312. doi: <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.08>
- Melibary YT. Hidradenitis suppurativa in a patient with hyperandrogenism, insulin-resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome). *Dermatology Reports*. 2018;10(1). doi: <https://doi.org/10.4081/dr.2018.7546>
- Keen M, Shah I, Sheikh G. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome: A cross-sectional clinical study. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(2):104. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-5178.202275>
- Rodgers RJ, Avery JC, Moore VM, et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2019;8(3):R71-R75. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0502>
- Legro R. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med*. 2012;30(06):496-506. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328878>
- Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
- Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Frontiers of Hormone Research*. 2019;53:120-134. doi: <https://doi.org/10.1159/000494908>
- Zheng S-H, Li X-L. Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(3):177-183. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1111327>
- Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):604-612. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2963>
- Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1380-1386.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.011>
- Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandaraki E, et al. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2038-2049. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2724>
- Andersen M, Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):D1-D14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0237>
- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*. 2018;86:33-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
- Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019;16(2):118-127. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
- Pelani R, Mellembakken JR, Sundström-Poromaa I, et al. The prevalence of Type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2279-2286. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex294>
- Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, La Vignera S. PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(9):665-667. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1342240>
- Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000287>
- Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2017;18(1):17-21. doi: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
- Teede H, Misso M, Tassone EC, et al. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(7):467-478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>
- Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(1):15-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.04.007>
- Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, et al. Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(7):595-600. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1559807>
- Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-3073. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>
- Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-467. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>

38. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-4592. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
39. Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(6):412-419. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.07.016>
40. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):334-352. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt061>
41. 1. Zhu R-Y, Wong Y-C, Yong E-L. Sonographic evaluation of polycystic ovaries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:25-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.02.005>
42. Федеральные клинические рекомендации. *Болезнь Иценко-Кушинга.* 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Bolezn' Itsenko-Kushinga.* 2016. (In Russ.).]
43. Федеральные клинические рекомендации. *Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых.* 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Vrozhdennaya disfunktsiya kory nadpochechnikov u vzroslykh.* 2016. (In Russ.).]
44. Федеральные клинические рекомендации. *Гиперпролактинемия.* 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Giperprolaktinemiya.* 2016. (In Russ.).]
45. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
46. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
47. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
48. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):295-299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.002>
49. Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, et al. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(4). doi: <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02609-8>
50. Meun C, Gunning MN, Louwers YV, et al. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(2):150-158. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14117>
51. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):405-419. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4429-2>
52. Damone AL, Joham AE, Loxton D, et al. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol Med.* 2019;49(09):1510-1520. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291718002076>
53. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(11):83. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0834-2>
54. Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. The occurrence of psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955-966. doi: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/93105>
55. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
56. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007506.pub4>
57. Oberg E, Gidlöf S, Jakson I, et al. Improved menstrual function in obese women with polycystic ovary syndrome after behavioural modification intervention-A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(3):468-478. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13919>
58. dos Santos IK, Ashe MC, Cobucci RN, et al. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19644. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019644>
59. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):479-489. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14013>
60. Wang Q-Y, Song Y, Huang W, et al. Comparison of Drospirenone- with Cyproterone Acetate-Containing Oral Contraceptives, Combined with Metformin and Lifestyle Modifications in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Disorders. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(8):883-890. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.179783>
61. Feng W, Jia Y-Y, Zhang D-Y, Shi H-R. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):147-150. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101441>
62. Shah A, Dodson WC, Kris-Etherton PM, et al. Effects of Oral Contraception and Lifestyle Modification on Incretins and TGF- β Superfamily Hormones in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):108-119. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa682>
63. Amiri M, Nahidi F, Yarandi RB, et al. Effects of oral contraceptives on the quality of life of women with polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):293. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01544-4>
64. Fonseca S, Wijeyaratne CN, Gawarammana IB, et al. Effectiveness of Low-dose Ethinylestradiol/Cyproterone Acetate and Ethinylestradiol/Desogestrel with and without Metformin on Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-blind, Triple-dummy Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(7):18-23.
65. World Health Organization. [Internet]. 2015 Quick Reference Chart for the WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Adapted from Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition 2015. Available from: <https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/chart-medical-eligibility-contraceptives-english.pdf>.
66. Tay CT, Joham AE, Hiam DS, et al. Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):535-553. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13753>
67. Bayram N. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7433):192. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7433.192>
68. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, et al. Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005552.pub3>
69. Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, et al. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9(1):44-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0449>
70. Panda SR, Jain M, Jain S, et al. Effect of Orlistat Versus Metformin in Various Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *J Obstet Gynecol India.* 2018;68(5):336-343. doi: <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1140-6>
71. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:204201882093830. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018820938305>
72. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, et al. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(12). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>
73. Wang R, Li W, Bordewijk EM, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):717-732. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz029>
74. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2018(2). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
75. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>

76. Wang R, Kim B V, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;j138. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j138>
77. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010290.pub3>
78. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub5>
79. Lepine S, Jo J, Metwally M, Cheong YC. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009526.pub2>
80. Christ JP, Falcone T. Bariatric Surgery Improves Hyperandrogenism, Menstrual Irregularities, and Metabolic Dysfunction Among Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2018;28(8):2171-2177. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3155-6>
81. Singh D, Arumalla K, Aggarwal S, Singla V, Ganie A, Malhotra N. Impact of Bariatric Surgery on Clinical, Biochemical, and Hormonal Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2020;30(6):2294-2300. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04487-3>
82. Tarlatzis BC, Fauser BCJM, Legro RS, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-477. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem426>
83. Yaylali A, Bakacak M, Bakacak Z. The efficacy of different insulin-sensitizing agents on treatment outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who underwent in-vitro fertilization: A retrospective, record-based, comparative study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(1):102006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102006>
84. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(1). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009090.pub2>
85. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(12). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.pub4>
86. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011995. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11995>
87. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(6):842-858. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12832>
88. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(5):659-674. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12829>
89. Gunning MN, Sir Petermann T, Crisosto N, et al. Cardiometabolic health in offspring of women with PCOS compared to healthy controls: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):104-118. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz036>
90. Rodgers RJ, Avery JC, Moore VM, et al. Complex diseases and co-morbidities: polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2019;8(3):R71-R75. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0502>
91. Horowitz E, Weissman A. The stair-step approach in treatment of anovulatory PCOS patients. *Ther Adv Reprod Heal*. 2020;14:263349412090881. doi: <https://doi.org/10.1177/2633494120908818>
92. Gadalla MA, Norman RJ, Tay CT, et al. Medical and surgical treatment of reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):257-270. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5608>
93. Obeid R, Schön C, Wilhelm M, et al. Dietary and lifestyle predictors of folate insufficiency in non-supplemented German women. *Int J Food Sci Nutr*. 2019;70(3):367-376. doi: <https://doi.org/10.1080/09637486.2018.1511686>
94. Daly LE. Folate Levels and Neural Tube Defects. *JAMA*. 1995;274(21):1698. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530210052030>
95. Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, et al. Nutrition and Lifestyle in European Adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Adv Nutr*. 2014;5(5):615S-623S. doi: <https://doi.org/10.3945/an.113.005678>
96. Osterhues A, Holzgreve W, Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet*. 2009;374(9694):959-961. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61646-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61646-9)
97. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1048-1058.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.036>
98. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Á, et al. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:125-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>
99. Meczekalski B, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Chedraui P, Pérez-López FR. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(4):289-293. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>
100. Wen Y, Wu X, Peng H, et al. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(3):799-806. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05973-z>
101. Бельская Л.В. Критерии ожирения в азиатской популяции. Обзор литературы // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018. — Т. 3. — №3. — С. 99-102. [Belenkaya LV. Criteria of obesity for Asian population. Literature review. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):99-102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.15>
102. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18(1):72. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01516-x>
103. Aversa A, La Vignera S, Rago R, et al. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
104. Kazerooni T, Asadi N, Dehbashi S, Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;101(2):156-160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.10.024>
105. Mondal K, Chakraborty P, Kabir SN. Hyperhomocysteinemia and hyperandrogenemia share PCSK9-LDLR pathway to disrupt lipid homeostasis in PCOS. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;503(1):8-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.078>
106. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
107. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M, et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0680-5>
108. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub4>
109. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95-109. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x>
110. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil*. 2000;3(2):101-105. doi: <https://doi.org/10.1080/1464727002000198781>
111. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoreduction therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010334.pub2>
112. Abu Hashim H, Foda O, El Rakhawy M. Unilateral or bilateral laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):859-870. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4680-1>

113. Mulder C, Lassi Z, Grieger J, et al. Cardio-metabolic risk factors among young infertile women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(8):930-939. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16171>
114. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(1):339-350. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01835-1>
115. Oriolo C, Fanelli F, Castelli S, et al. Steroid biomarkers for identifying non-classic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in a population of PCOS with suspicious levels of 17OH-progesterone. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1499-1509. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01235-3>
116. Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2893-2898. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dei159>
117. Pinola P, Morin-Papunen LC, Bloigu A, et al. Anti-Müllerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2317-2325. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu182>
118. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-363. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq001>
119. Tosi F, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Implications of Androgen Assay Accuracy in the Phenotyping of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):610-618. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2807>
120. Steck T, Wernze H. Ist die Bestimmung des «freien Androgenindex» zum Hormonscreening bei polyzystischen Ovarien sinnvoll? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1993;33(3):173-179. doi: <https://doi.org/10.1159/000272100>
121. Kollmann M, Martins WP, Lima MLS, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(6):709-718. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15898>
122. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.e33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
123. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258-1264. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02052>
124. Derewianka-Polak M, Polak G, Tkaczuk-Włach J, Gerhant A, Olajossy M. Polycystic ovary syndrome and mental disorders – discussion on the recommendations of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Curr Probl Psychiatry*. 2019;20(4):269-272. doi: <https://doi.org/10.2478/cpp-2019-0018>
125. Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 2010;55(1-2):36-40.

Рукопись получена: 30.01.2022. Одобрена к публикации: 06.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru ,

Адамян Лейла Владимировна, академик РАН, профессор, д.м.н. [Leila V. Adamyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4512>; SPIN-код: 9836-2713, e-mail: aleila@inbox.ru

Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., профессор [Larisa V. Suturina, MD, PhD, Professor],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>; SPIN-код: 9419-0244; e-mail: L_suturina@sbamsr.irk.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>;

SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>;

SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>;

SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Филиппов Олег Семенович, д.м.н., профессор [Oleg S. Filippov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2654-1334>; eLibrary SPIN: 4404-4584; e-mail: filippovovsem@yandex.ru,

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Galina E. Chernukha, MD, PhD, DSc],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>; SPIN-код: 5514-3483; e-mail: g_chernukha@oparina4.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 112-127. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12874>

TO CITE THIS ARTICLE:

Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, Suturina LV, Filippov OS, Sheremetyeva EV, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI. Clinical guidelines «Polycystic Ovary Syndrome» *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112-127. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12874>

ПАТОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР В ОНТОГЕНЕЗЕ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА



© Р.К. Михеев^{1*}, О.Р. Григорян¹, М.С. Панкратова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсатарова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В медицинской литературе отмечаются попытки проведения исследований *in vivo* с целью подтвердить/опровергнуть ускоренное укорочение теломер у лиц с синдромом Тернера по сравнению с обладателями физиологически нормального кариотипа. Несмотря на весь накопленный клинический опыт ведения пациентов с синдромом Тернера, ключевые омиксные (протеомные и метаболомные) аспекты заболевания остаются «белым пятном». Основными их недостатками являются малый объем и избегание математической оценки корреляции с соматическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, пороки развития сердечно-сосудистой системы). В связи с чем организация многолетних международных мультицентровых исследований *in vivo* с привлечением клиницистов и молекулярных биологов и набор обширной выборки пациентов, в т.ч. с «мозаичным» кариотипом, в современной науке являются актуальными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Тернера; синдром Ульриха–Тернера; теломеры; моносомия; бесплодие; хромосомы; мозаицизм.

TELOMERE PATHOLOGY IN ONTOGENESIS IN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME

© Robert K. Mikheev^{1*}, Olga R. Grigoryan¹, Maria S. Pankratova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology research centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

According to present medical databases there many trials to provide *in vivo* researches *in vivo* to confirm/refute shortening process of telomeres among patients with Turner syndrome. Despite the successful clinical experience of providing such patients with Turner syndrome, a lot of omics (proteomic and metabolomic) aspects still stay unclear. Main disadvantages of most researches are small volume and minimized mathematical correlation with chronic disease (coronary heart disease, essential hypertension, cardiovascular malformations). Finally, organization of international prospective multi-centered researches *in vivo* including patients with mosaic cariotype and co-operation between physicians and biologists are optimal solutions for this present problem

KEYWORDS: Turner Syndrom; Ulrich–Turner syndrome; telomeres; monosomy; infertility; chromosomes; mosaicism.

В начале XX в. отечественная медицина пережила экзистенциальный экзамен на выживаемость: несмотря на катастрофические последствия Первой мировой и Гражданской войн, величайшими клиницистами и теоретиками был достигнут прорыв в появлении и развитии новых разделов клинической медицины. Одним из примеров стала организационная деятельность основателя отечественной эндокринологической школы профессора Н.А. Шерешевского (1850–1941). В 1925 г. Н.А. Шерешевский описал 25-летнюю пациентку с необычным фенотипом: длина тела 132 см, отсутствие вторичных половых признаков, короткая шея с крыловидными складками, низкий рост волос, микрогнатия, высокое небо, широко расставленные соски [1]. В 1938 г. эстафету советского ученого «принял» Н. Turner, дополнивший симптомокомплекс такими признаками, как вальгусная деформация локтевых суставов и дисгенезия гонад (яич-

ников). Описанный комплекс симптомов на территории бывшего СССР получил название «синдром Шерешевского–Тернера», в свою очередь, в англоязычной литературе — «синдром Тернера» (англ. «Turner Syndrom»), в немецкоязычной — «синдром Ульриха–Тернера» (нем. «Ulrich–Turner Syndrom») [2].

В 1959 г. знаковым событием стали исследования британского цитогенетика Ch.E. Ford, определившие генетическую первопричину данной аномалии — моносомию по X-хромосоме [1]. По результатам дальнейших генетических исследований, цитогенетические критерии для синдрома Тернера значительно расширились с учетом мозаицизма: в медицинской литературе описано не менее 60 фенотипических вариантов, обусловленных разнообразием лежащих в основе цитогенетических паттернов (45X0 — классический вариант; 46,X,i(Xq) + мозаики с линиями клеток i(Xq); 46,X,del(Xq) + мозаики с линиям

клеток del(Xq); 45X0/46XY; 45X/46XX) [3]. Одним из наиболее характерных признаков для большей части фенотипов является первичное бесплодие, обусловленное развитием первичной недостаточности яичников. В 1966 г. при аутопсийном исследовании абортного материала зародышей с анеуплоидией Singh и Carr. (1966) была обнаружена сохранность зародышевой ткани яичников в течение I триместра беременности с последующим замещением соединительной тканью [4]; в 2003–2004 гг. Modi, Sane и Bhartiya методом обнаружения апоптотической фрагментации ДНК (TUNEL assay) определили сроки апоптоза зародышевых клеток при синдроме Тернера — с 15-й по 22-ю неделю беременности [5].

В 2006 г. в процессе определения первопричины первичной яичниковой недостаточности зародышевых клеток Keefe, Marquard и Liu выдвинули оригинальную гипотезу о возможной взаимосвязи апоптоза зародышевых клеток и укорочении длины концевых участков хромосом — теломер [6].

Теломеры (термин предложен в 1932 г. американским биологом Германом Джозефом Меллером (1890–1967) представляют собой защитные нуклеопротеидные структуры, выполняющие функцию стабилизации и защиты генетического материала от воздействия внешних неблагоприятных факторов. Длина теломеры составляет в среднем 10–15 килобаз (1 килобаза — 1000 азотистых оснований); данные структуры состоят из множества гексамерных нуклеотидных повторов (TTAGGG), локализованных на 3'-конце ДНК и сопряженных с 6 видами белковых комплексов «шелтеринов» (TRF1, TRF2, TIN2, RAP1, TPP1, POT1) [7, 8]. При репарации ДНК, обусловленной необходимостью поддержания генетического гомеостаза, отмечается укорочение теломер (в среднем на 50–200 нуклеотидных повторов) и в конечном счёте апоптоз, что дает основания описывать теломеры как «своеобразные биологические часы». Соответственно, усугубляющаяся со временем дисфункция теломер влечет за собой фатальные последствия для клеток и для организма в целом: мутации, абберрации, активация протоонкогенов с последующим опухолевым ростом.

В связи с тенденцией к персонализации медицины и поиску геномных, протеомных и метаболомных предикторов внутренних болезней активно изучается корреляция длины теломер у пациентов с соматической

патологией: нарушениями углеводного обмена [9, 10], сердечно-сосудистыми заболеваниями [11], воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [12], ожирением [13–15] и т.д.

Универсальным показателем реализации биологической программы организма является его воспроизводство: в отличие от мужчин, период половой активности которых может длиться до глубокой старости, у женщин данный период ограничен периодом жизни между менархе и снижением овариального резерва с переходом в менопаузу. На основании такой догмы Keefe et al. (2006), Kalmbach et al. (2013) независимо друг от друга выдвинули «теломеразную гипотезу» о физиологической сопутствующей связи между убыванием длины теломеров и объемом овариального резерва в основе формирования первичной яичниковой недостаточности у пациенток с синдромом Тернера [6, 16]. В частности, обсуждался вопрос о заведомо запрограммированном ускоренном укорочении теломер в эмбриональном периоде [17]. Авторы гипотезы предполагают наличие нарушения формирования веретена клеточного деления у организмов с моносомией X0 с участием укороченных теломеров в периоды лептотены, зиготены и перехода к пахитене — ключевых стадий профазы I мейотического деления предшественников ооцитов. При более запущенном укорочении длины теломер, обусловленном прямыми и косвенными межгенными взаимодействиями (в т.ч. и эпигенетическими), активируются сигнальные пути апоптоза и гибели гоноцитов еще на этапе эмбриогенеза.

В 2018 г. совместными усилиями исследователей из Института наследственной патологии (г. Львов, Украина) и Жешувского технологического университета была проведена экспериментальная работа, касавшаяся теории теломер-обусловленного происхождения геномных и хромосомных аббераций при различных формах анеуплоидий [18]. Генетический материал был выделен путем фенол-хлороформной экстракции, высаливания и растворения в трис-ацетатном буфере (pH 8,0) из ворсин хориона 105 образцов абортного материала (в период между 5–12-й неделями гестации). Относительная длина теломер измерялась с применением полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-time polymerase chain reaction). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение совокупности абортного материала по основным нозологическим единицам (Huleyuk et al., 2018)

Механизм выкидыша	Синдром / Кариотип	Число образцов
Самопроизвольный	Физиологическая норма (46,XX/46,XY)	32
	Синдром Кляйнфельтера (69,XXN)	13
	Трисомия 16	13
	Синдром Дауна (трисомия 21)	10
Артифициальный	Синдром Шерешевского–Тернера (45,X0)	12
	Физиологическая норма (46,XX/46,XY)	25

Таблица 2. Относительная длина теломер в абортном материале с различными формами анеуплоидии и нормальным кариотипом (Huleyuk et al., 2018)

Исследуемая группа	Число образцов	Вариабельность	Средняя длина теломер ($\pm$ SEM)
Моносомия (45,X0)	12	0,08–1,66, P>0,05	0,36
Трисомия 21	10	0,11–0,35, P>0,05	0,26
Трисомия 16	13	0,07–0,49, P>0,05	0,28
Триплоидия (69,XXN)	13	0,11–0,37, P>0,05	0,27
46,XX/46,XY (самопроизвольный выкидыш)	32	0,03–2,40, P=0,0015	0,64

По результатам оценки и сравнения относительной длины теломер было выявлено, что длина теломер в образцах с самопроизвольным выкидышем (нормальный кариотип, синдром Тернера, трисомия 21, трисомия 16, триплоидия) в целом достоверно меньше по сравнению с материалом, полученным в результате искусственного прерывания беременности. Данные результаты являются неспецифичными в отношении синдрома Тернера, т.к. демонстрируют разницу между совокупностью образцов с нормальным кариотипом (46,XX/46,XY), с одной стороны, и совокупностью образцов с разнообразными анеуплоидиями — с другой. В данном исследовании сравнительные исследования между подгруппами в рамках последней совокупности не проводились, что дает пищу для дальнейших изысканий в данном направлении с расширенной выборкой в будущем. Полученные результаты более подробно представлены ниже в табл. 2.

В медицинской литературе отмечаются попытки проведения исследований *in vivo* с целью подтвердить/опровергнуть ускоренное укорочение теломер у лиц с синдромом Тернера по сравнению с обладателями физиологически нормального кариотипа. Так, в 2001 г. в *European Journal of Human Genetics* опубликовано проведенное на базе Университетской больницы г. Орхус (Дания) исследование, посвященное молекулярно-биологическим и геронтологическим аспектам синдромам Тернера. [19] В нем приняли участие с одной стороны — когорта из женщин молодого ($23,7 \pm 1,9$ года) и более старшего ($47,1 \pm 3,8$ года) возраста ($n=30$) с кариотипом 45X0 (экспериментальная группа), с другой — женщины молодого ($24,8 \pm 3,0$ года) и старшего ($42,9 \pm 6,5$ года) возраста ($n=30$) с кариотипом 46XX (контрольная группа). С помощью методики саузерн-

блоттинга выполнена оценка скорости укорочения длины теломер (RTFL, Telomere Restriction Fragment Length), выделенных из культуры лейкоцитов периферической крови. В настоящем исследовании группой исследователей была выдвинута гипотеза о тенденции к более стремительному укорочению длины теломер у пациентов старшей возрастной группы с синдромом Тернера. Результаты наглядно отображены в табл. 3.

Результаты исследований показывают, что убедительных данных за подтверждение выдвинутой гипотезы нет. Нельзя не отметить, что исследование было проведено в 2000–2001 гг., задолго до разработки концепции «доказательной медицины» на относительно малой выборке ($n=60$), и не имело прецедента в научном мире, в связи с чем его повторное проведение по современным принципам является насущным.

По данным многолетних наблюдений, пациентки с синдромом Тернера имеют в онтогенезе особо высокий риск сердечно-сосудистой патологии, как врожденной, так и приобретенной. Согласно данным многолетнего (с 1977 по 2017 г.) клинического исследования на базе кардиохирургической клиники Mayo Clinic Rochester, из 281 пациентки выделена 51 пациентка (средний возраст — 28 лет, вариабельность от 8 до 41), прошедших по крайней мере 1 плановое кардиохирургическое вмешательство. По данным анамнеза, у пациенток с синдромом Тернера (45X0) обнаружен обширный спектр сочетанных терапевтических и кардиохирургических патологий (и их комбинаций), несвойственный индивидуумам с физиологически нормальным кариотипом 46,XX/XY (табл. 4). [20]. Наличие у пациентов генотипа 45,X0 (в т.ч. мозаичных вариантов) лежит в основе фенотипа особо высокого риска

Таблица 3. Корреляция длины фрагментов укорочения теломер в зависимости от возраста у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера и пациенток с нормальным кариотипом

Кариотип	Возраст, лет	Число пациентов	Длина фрагмента укорочения теломер, bp
45,X0	$23,7 \pm 1,9$	15	7011 ± 52 ; P=0,3
46,XX	$24,8 \pm 3,0$	15	7285 ± 917 ; P=0,3
45,X0	$47,1 \pm 3,8$	15	7357 ± 573 ; P=0,6
46,XX	$42,9 \pm 6,5$	15	7221 ± 621 ; P=0,6

Таблица 4. Распределение пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера, проходивших с 1977 по 2017 гг. стационарное лечение в Mayo Clinic Rochester по терапевтическим и кардиохирургическим нозологиям (Fuchs MM, Attenhofer Jost CH, et al., 2017)

Терапевтическая патология/состояние	Кардиохирургическая патология
Артериальная гипертензия — 26 (51%)	Двухстворчатый аортальный клапан — 33 (65%)
Гиперлипидемия — 21 (42%)	Коарктация аорты — 31 (61%)
Курение (в анамнезе) — 5 (10%)	Добавочная левая верхняя полая вена — 7 (14%)
Сахарный диабет — 9 (18%)	Аномалия легочных вен — 2 (4%)
Обструктивное апноэ сна — 7 (14%)	Дефект межпредсердной перегородки — 5 (10%)
Гипотиреоз — 29 (57%)	Дефект межжелудочковой перегородки — 4 (8%)
Фибрилляция предсердий — 7 (14%)	Открытый артериальный порок — 5 (10%)
Ишемическая болезнь сердца — 9 (18%)	Атриовентрикулярный септальный дефект — 1 (2%)
	Открытый коронарный синус — 1 (2%)

сердечно-сосудистой смертности, затрудняет на практике процессы предоперационной подготовки, выполнения высокотехнологичных кардиохирургических вмешательств, ведения послеоперационного периода, снижает шансы на здоровое долголетие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В распоряжении англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США имеется ограниченный объем исследований, посвященных патологии теломер при синдроме Тернера. Основными недостатками их проведения являются малый объем и избегание математической оценки корреляции с соматической патологией (ишемическая болезнь сердца, пороки развития сердечно-сосудистой системы). Несмотря на весь накопленный клинический опыт ведения пациентов с синдромом Тернера, ключевые омиксные (протеомные и метаболомные) аспекты заболевания остаются «белым пятном». Процесс прицельного изучения взаимосвязи аберрации теломер с пороками развития и функционирования жизненно важных органов и систем находится лишь на стадии инициации. Важней-

шие условия для продвижения данного процесса — организация многолетних международных мультицентровых исследований *in vivo* с привлечением клиницистов и молекулярных биологов и набор обширной выборки пациентов, в т.ч. с «мозаичным» кариотипом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Влияние эпигенетических факторов на течение менопаузы у женщин с эндокринопатиями аутоиммунного генеза в рамках формирования модели “здорового старения”» 2021–2023 г.

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

Участие авторов. Мокрышева Н.Г., Григорян О.Р., Панкратова М.С., Михеев Р.К. — концепция и дизайн исследования; Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С. — сбор и обработка материала; Михеев Р.К., Григорян О.Р., Панкратова М.С. — написание текста; Григорян О.Р., Панкратова М.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. — редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение) Методическое пособие для врачей. — М.; 2009. [Dedov II, Peterkova VA, Volevodz NN. Turner syndrome (pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment). Handbook for doctors. Moscow; 2009. (In Russ.).]
- Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus, *Endocrinology*. 1938;23(5):566-574. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566>.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1530/EJE-17-0430>
- Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *The Anatomical Record*. 1966;155(3):369-383.
- Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-225. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1093/molehr/gag031>
- Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(3):280-285. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1097/01.gco.0000193019.05686.49>
- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature*. 1991;350(6319):569-573. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/350569a0>
- Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*. 2019;8(1):73. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.3390/cells8010073>
- Peng X, Huang J, Xia S, et al. Association of leukocyte telomere length with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2021;26:43. doi: https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4103/jrms.JRMS_793_20
- Liu Y, Ma C, Li P, et al. Leukocyte Telomere Length Independently Predicts 3-Year Diabetes Risk in a Longitudinal Study of Chinese Population. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9256107. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1155/2020/9256107>

11. Ahiawodji P, Fitzpatrick AL, Djousse L, et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Metabol Open*. 2020;8:100058. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100058>
12. Truta B, Wohler E, Sobreira N, et al. Role of telomere shortening in anticipation of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2020;11(4):69-78. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4292/wjgpt.v11.i4.69>
13. Clemente DBP, Maitre L, Bustamante M, et al. Obesity is associated with shorter telomeres in 8 year-old children. *Sci Rep*. 2019;9(1):18739. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/s41598-019-55283-8>
14. Mangge H, Herrmann M, Almer G, et al. Telomere shortening associates with elevated insulin and nuchal fat accumulation. *Sci Rep*. 2020;10(1):6863. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/s41598-020-63916-6>
15. Liu X, Liu X, Shi Q, Fan X, Qi K. Association of telomere length and telomerase methylation with n-3 fatty acids in preschool children with obesity. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02487-x>
16. Kalmbach KH, Fontes Antunes DM, Draxler RC, et al. Telomeres and human reproduction. *Fertil Steril*. 2013;99(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.039>
17. Jackson-Cook C. A hypothesis: Could telomere length and/or epigenetic alterations contribute to infertility in females with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):108-116. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1002/ajmg.c.31684>
18. Huleyuk N, Tkach I, Zastavna D, Tyrka M. Can telomere shortening be the main indicator of non-viable fetus elimination? *Mol Cytogenet*. 2018;11:11. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1186/s13039-018-0361-9>
19. Kveiborg M, Gravholt CH, Kassem M. Evidence of a normal mean telomere fragment length in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(11):877-879. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/sj.ejhg.5200722>
20. Fuchs MM, Attenhofer Jost CH, Said SM, et al. Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up. *World J Cardiol*. 2020;12(3):97-106. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4330/wjcv12.i3.97>

Рукопись получена: 21.01.2022. Одобрена к публикации: 17.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михеев Роберт Константинович**, клинический ординатор [**Robert K. Mikheev**, resident];
адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., 117036, Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: mikheev-robert@list.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>;
SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-8678>;
SPIN-код: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

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

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>;
SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Григорян О.Р., Панкратова М.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Мокрышева Н.Г. Патология теломер в онтогенезе у пациенток с синдромом Тернера // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 128-132. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12869>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Grigoryan OR, Pankratova MS, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Mokrysheva NG. Telomere pathology in ontogenesis in patients with turner syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):128-132. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12869>

ПАМЯТИ ЭЛЬВИРЫ ПЕТРОВНЫ КАСАТКИНОЙ (27 МАРТА 1930 Г. – 18 АПРЕЛЯ 2022 Г.)



18 апреля 2022 года на 93-м году жизни скончалась заслуженный врач Российской Федерации, почетный заведующий кафедрой детской эндокринологии РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор Эльвира Петровна Касаткина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Эльвира Петровна Касаткина; эндокринология.

IN MEMORY OF ELVIRA PETROVNA KASATKINA (MARCH 27, 1930 – APRIL 18, 2022)

On April 18, 2022, Professor Elvira Petrovna Kasatkina, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Head of the Department of Pediatric Endocrinology of the RMANPO, Doctor of Medical Sciences, died at the age of 93.

KEYWORDS: Elvira P. Kasatkina; endocrinology.



18 апреля 2022 года на 93-м году жизни скончалась заслуженный врач Российской Федерации, почетный заведующий кафедрой детской эндокринологии РМАНПО, доктор медицинских наук, профессор Эльвира Петровна Касаткина.

Родилась Эльвира Петровна в городе Астрахань, после окончания в 1955 году медицинского института работала врачом-педиатром, а затем продолжила обучение в клинической ординатуре в НИИ экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР.

Эльвира Петровна прошла путь от врача педиатра до заведующей кафедрой детской эндокринологии в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, с которой связана вся ее профессиональная деятельность, начиная с 1962 года.

В 1966 году Эльвира Петровна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: клинико-патогенетическая характеристика, диагностика, лечение», а в 1977 году — докторскую диссертацию на тему «Дифференциальная диагностика и терапия гермафродитизма».

Талантливый педагог, ученый и организатор, Касаткина Э.П. отдавала все свои знания, способности и энергию важному делу – подготовке детских эндокринологов.

В течение долгих лет Эльвира Петровна являлась главным внештатным детским специалистом эндокринологом Минздрава России, именно по ее инициативе в 1997 году в номенклатуру медицинских специальностей была включена отдельная специальность «детская эндокринология».

Касаткина Э.П. — автор свыше 400 научных работ, нормативных и учебно-методических пособий, 5 патентов на изобретения, 7 монографий, в том числе первой в стране монографии «Сахарный диабет у детей и подростков», которая многократно переиздавалась и до настоящего времени является настольной книгой как врачей, так и пациентов. Эльвирой Петровной было подготовлено 29 кандидатов наук и 10 докторов наук.

Во всех уголках нашей страны и за рубежом работают ее ученики, многие из них — главные внештатные детские специалисты эндокринологи регионов.

Эльвира Петровна вела большую общественную работу, являлась членом редколлегии журналов «Сахарный диабет», «Проблемы эндокринологии», «Ожирение и метаболизм», членом Диссертационного совета Эндокринологического научного центра и ФГБОУ ДПО РМАНПО по специальности «Эндокринология».

Заслуги Касаткиной Э.П. отмечены почетными дипломами ВДНХ, благодарностью Министерства здравоохранения, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», премией города Москвы 2007 года в области медицины, почетными грамотами Минздрава России.

Детская эндокринология понесла невосполнимую утрату, ушел из жизни великолепный врач, талантливый педагог, мудрый наставник, Учитель с большой буквы.

Память о Касаткиной Эльвире Петровне навсегда останется в наших сердцах.

**Редакционная коллегия журнала «Проблемы эндокринологии»
присоединяется к соболезнованиям.**



Рукопись получена: 20.04.2022. Одобрена к публикации: 21.04.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ЦИТИРОВАТЬ:

Памяти Эльвиры Петровны Касаткиной (27 марта 1930 г. – 18 апреля 2022 г.) // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 133-134. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13116>

TO CITE THIS ARTICLE:

In memory of Elvira Petrovna Kasatkina (March 27, 1930 - April 18, 2022). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):133-134. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13116>