

ТOM 68 N°3 2022  
2022 VOL. 68 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов



[WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU](http://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

ISSN 0375-9660 (Print)  
ISSN 2308-1430 (Online)

# Проблемы Эндокринологии

Том 68, №3

Май-Июнь

2022

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

**0,937**

**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

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

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 18.05.2022 г.  
Подписано в печать 30.06.2022 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

**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)  
ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)  
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)  
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)  
NEUMANN 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 2021	<b>0.6</b>
	SJR 2021	<b>0.135</b>
	SNIP 2021	<b>0.365</b>

## EDITORIAL CONTACT

**Address:** 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,  
Russia, 117036  
**E-mail:** [probl@endojournals.ru](mailto: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** – Council of science editors  
**EASE** – European Association of Science Editors  
See journal's code of conduct:  
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

# Problems of Endocrinology

**Vol. 68 Issue 3 May-June 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. Romyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)  
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)  
Olga B. Bezlepkina, 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/>

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
<p>А.М. Горбачева, О.В. Логвинова, Н.Г. Мокрышева <b>КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» В ФГБУ «НИИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ</b></p>	<p>Gorbacheva A.M., Logvinova O.V., Mokrysheva N.G. <b>CLINICAL AND DEMOGRAPHIC ANALYSIS OF TELEMEDICINE «DOCTOR-PATIENT» CONSULTATIONS AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE</b></p>
<p><b>ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И ПРЕПОДАВАНИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИИ</b></p>	<p><b>ENDOCRINOLOGY HEALTHCARE NETWORK AND PROFESSIONAL EDUCATION</b></p>
<p>И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Н.П. Маколина, И.М. Беловалова, Е.С. Сенюшкина, Г.А. Мельниченко <b>ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ ПРОГРАММЫ</b></p>	<p>Dedov I.I., Troshina E.A., Platonova N.M., Makolina N.P., Belovalova I.M., Senyushkina E.S., Melnichenko G.A. <b>PREVENTION OF IODINE DEFICIENCY DISEASES: FOCUS ON REGIONAL TARGETED PROGRAMS</b></p>
<p>Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Н.П. Маколина, И.М. Беловалова, Е.С. Сенюшкина, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов <b>РЕГИОНАЛЬНАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА «ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА 202X–202X ГОДЫ» (ПРОЕКТ)</b></p>	<p>Troshina E.A., Platonova N.M., Makolina N.P., Belovalova I.M., Senyushkina E.S., Melnichenko G.A., Dedov I.I. <b>REGIONAL TARGET PROGRAM «PREVENTION OF IODINE DEFICIENCY DISEASES FOR 202X-202X» (DRAFT)</b></p>
<p><b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b></p>	<p><b>CLINICAL ENDOCRINOLOGY</b></p>
<p>С.В. Якубовский, Г.Г. Кондратенко, О.Б. Салко, Е.И. Кузьменкова <b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: АНАЛИЗ ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЗА ПЕРИОД 2009–2019 ГГ.</b></p>	<p>Yakubouski S.U., Kandratsenka H.H., Salko O.B., Kuz'menkova E.I. <b>EPIDEMIOLOGY OF BENIGN THYROID DISORDERS IN THE ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS: ANALYSIS OF NATIONWIDE STATISTICS 2009 TO 2019</b></p>
<p>А.В. Климчук, И.А. Яцков, К.В. Бублей, Д.А. Энзель, А.С. Щербакон <b>ТТГ-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ МИКРОАДЕНОМА ГИПОФИЗА: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b></p>	<p>Klimchuk A.V., Yatskov I.A., Bublej K.V., Enzel D.A., Shcherbakov A.S. <b>TSH-PRODUCING PITUITARY MICROADENOMA: DIAGNOSTIC PROBLEMS IN THE DEBUT OF THE DISEASE</b></p>
<p>Н.Ю. Горбова, В.П. Владимировна, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая <b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМА ВСЛЕДСТВИЕ ГИПОФИЗИТА В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19</b></p>	<p>Gorbova N.Y., Vladimirova V.P., Rozhinskaya L.Y., Belaya Z.Y. <b>HYPOPHYSITIS AND REVERSIBLE HYPOPITUITARISM DEVELOPED AFTER COVID-19 INFECTION — A CLINICAL CASE REPORT</b></p>
<p><b>НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА</b></p>	<p><b>CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES</b></p>
<p>К.О. Кузнецов, А.А. Саетова, Э.И. Махмутова, А.Г. Бобрик, Д.В. Бобрик, И.Р. Нагаев, А.Д. Хамитова, А.М. Арапиева <b>ИМЕГЛИМИН: ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА</b></p>	<p>Kuznetsov K.O., Saetova A.A., Mahmutova E.I., Bobrik A.G., Bobrik D.V., Nagaev I.R., Khamitova A.D., Arapieva A.M. <b>IMEGLIMIN: FEATURES OF THE MECHANISM OF ACTION AND POTENTIAL BENEFITS</b></p>
<p><b>БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ</b></p>	<p><b>BONES &amp; ADIPOSE TISSUES DISEASES</b></p>
<p>Н.О. Ховасова, Е.Н. Дудинская, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Л.В. Мачехина, Ю.С. Онучина <b>ВЛИЯНИЕ КОСТНО-АНАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ И СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ</b></p>	<p>Khovasova N.O., Dudinskaya E.N., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Machehkina L.V., Onuchina J.S. <b>EFFECT OF BONE ANABOLIC THERAPY ON BONE REMODELING AND BONE DENSITY IN GERIATRIC PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AND FALLING SYNDROME</b></p>
<p><b>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b></p>	<p><b>PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY</b></p>
<p>Е.В. Шрёдер, Т.А. Вадина, М.Б. Конюхова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, С.М. Захарова, М.В. Дегтярев, Э.О. Вязьменов, О.Б. Безлепкина <b>ЭКТОПИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ</b></p>	<p>Shreder E.V., Vadina T.A., Konyukhova M.B., Nagaeva E.V., Shiryeva T.Y., Zakharova S.M., Degtyarev M.V., Vyazmenov E.O., Bezlepkina O.B. <b>ECTOPIC THYROID GLAND: CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS IN CHILDREN</b></p>
<p>Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, Е.С. Демина, О.А. Малиевский, И.Л. Никитина, Ю.Г. Самойлова, В.А. Петеркова <b>РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ СИСТЕМЫ FREESTYLE LIBRE У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: УЛУЧШЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В СОЧЕТАНИИ СО СНИЖЕНИЕМ РИСКА ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА</b></p>	<p>Laptev D.N., Bezlepkina O.B., Demina E.S., Malievskiy O.A., Nikitina I.L., Samoilova I.G., Peterkova V.A. <b>EVALUATION OF FREESTYLE LIBRE IN PEDIATRIC T1DM: IMPROVED GLYCEMIC CONTROL, REDUCTION IN DIABETIC KETOACIDOSIS AND SEVERE HYPOGLYCEMIA</b></p>
<p>Э.А. Янар, Н.В. Маказан, М.А. Карева, А.В. Воронцов, В.П. Владимировна, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова <b>ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МР-КАРТИНЫ ГИПОФИЗА У ДЕТЕЙ</b></p>	<p>Yanar E.A., Makazan N.V., Kareva M.A., Vorontsov A.V., Vladimirova V.P., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A. <b>COURSE OF CUSHING'S DISEASE AND TREATMENT OUTCOMES IN CORRELATION WITH PITUITARY MRI IN CHILDREN</b></p>
<p><b>РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b></p>	<p><b>REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY</b></p>
<p>О.Р. Григорян, Т.М. Фролова, Р.К. Михеев, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсарова, Ж.А. Ужегова, Е.Н. Андреева, Н.Г. Мокрышева <b>РОЛЬ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ИНИЦИАЦИИ ПЛЕИОТРОПНОГО (АНТИВОЗРАСТНОГО) ЭФФЕКТА ПОСРЕДСТВОМ ЗАМЕДЛЕНИЯ РЕПЛИКАТИВНОГО КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b></p>	<p>Grigoryan O.R., Frolova T.M., Mikheev R.K., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Uzhegova Z.A., Andreeva E.N., Mokrysheva N.G. <b>THE DUAL ROLE OF THE MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY AS THE ENHANCER OF PLEIOTROPIC TELOMERE REJUVENATION AND THE SILENCER OF CELLULAR AGING (LITERATURE REVIEW)</b></p>
<p>Р.В. Роживанов, М.О. Чернова, В.А. Иоутси, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева <b>ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</b></p>	<p>Rozhivanov R.V., Chernova M.O., Ioutsi V.A., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Mokrysheva N.G. <b>FEATURES OF STEROIDOGENESIS IN MEN WITH HYPOGONADISM AND TYPE 2 DIABETES</b></p>

## КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» В ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



© А.М. Горбачева\*, О.В. Логвинова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пандемия COVID-19 ускорила развитие телемедицинских технологий, на сегодняшний день имеются данные об успешном применении телемедицины в различных сферах здравоохранения, в частности в эндокринологии. В то же время информации, которая бы позволила эффективно интегрировать телемедицину в практику лечения пациентов с различными эндокринопатиями, недостаточно.

**ЦЕЛЬ.** Клинико-демографическая оценка структуры телемедицинских консультаций (ТМК), проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2020–2021 гг.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено одномоментное одноцентровое ретроспективное исследование. В исследование были включены все пациенты, получившие хотя бы одну ТМК в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2020–2021 гг. Анализировалась клинико-демографическая информация (пол, возраст пациентов, регион проживания, код заболевания по МКБ-10). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение ТМК. Обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ Microsoft Office версии 2013 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 2020 г. было проведено 1548 ТМК, в 2021 г. — 4180 ТМК. Среди взрослых в структуре обращаемости преобладали женщины (83–86%), среди детей наблюдается тенденция к эквивалентной обращаемости мальчиков и девочек (в 2021 г. — 45 и 55% соответственно). Медиана возраста взрослых пациентов в 2021 г. составила 38 лет [31; 53], среди детей — 11 лет [7; 14]. В 2020 г. за ТМК обратились жители 74 субъектов РФ, в 2021 г. — 82 субъектов, при этом отмечается тенденция к преобладанию в структуре ТМК пациентов из Центрального, Приволжского, Южного и Северо-Кавказского федеральных округов. В нозологической структуре ТМК преобладают заболевания щитовидной железы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ТМК оказались востребованы у пациентов с самыми разными эндокринопатиями. Важно проведение дальнейшего анализа как рынка телемедицинских услуг, так и эффективности дистанционного консультирования при различных нозологиях для определения места телемедицины в современной структуре здравоохранения и введения ТМК в систему клинических рекомендаций и программ территориальных фондов ОМС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** телемедицина; эндокринология; организация здравоохранения.

## CLINICAL AND DEMOGRAPHIC ANALYSIS OF TELEMEDICINE «DOCTOR-PATIENT» CONSULTATIONS AT THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE

© Anna M. Gorbacheva\*, Oksana V. Logvinova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The COVID-19 pandemic has accelerated the development of telemedicine technologies. Today there is evidence of the successful use of telemedicine in various fields of health care, in particular in endocrinology. At the same time, there is not enough information for effective integration of telemedicine into the management of patients with various endocrinopathies.

**AIM:** The aim of this study is a clinical and demographic assessment of the structure of telemedicine consultations (TMC) conducted at the Endocrinology Research Centre in 2020–2021.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-stage, single-center retrospective study was conducted. The study included all patients who received at least one TMC at the Endocrinology Research Centre in 2020–2021. Clinical and demographic information was analyzed (gender, age of patients, region of residence, ICD-10 code). All patients signed voluntary informed consent for TMC. The obtained data were processed using the Microsoft Office 2013 software package.

**RESULTS:** In 2020, 1,548 TMC were held, in 2021 — 4180 TMC. Among adults, women predominated in the structure of referrals (83–86%), among children there is a tendency towards equivalent referrals for boys and girls (in 2021 — 45% and 55%, respectively). The median age of adult patients in 2021 was 38 years [31; 53], among children — 11 years [7; 14]. In 2020, residents of 74 regions of the Russian Federation applied for TMC, in 2021 — of 82 regions. There is a tendency towards the prevalence of patients from the Central, Volga, Southern and North Caucasian federal districts in the TMC structure. Diseases of the thyroid gland predominated in the nosological structure of TMC.



**CONCLUSION:** TMC turned out to be in demand in patients with a wide variety of endocrinopathies. It is important to conduct further analysis of both the TMC market and the effectiveness of remote counseling for various nosologies to determine the place of telemedicine in the modern healthcare structure and to introduce TMK into the system of clinical guidelines and programs of territorial compulsory medical insurance funds.

**KEYWORDS:** telemedicine; endocrinology; public health administration.

## ОБОСНОВАНИЕ

В течение 2020 г., прошедшего под эгидой пандемии COVID-19, значительно вырос интерес к телемедицине в широком смысле слова: от возможности «бесконтактного» общения с врачом до использования технологий искусственного интеллекта в описании результатов мультиспиральной компьютерной томографии [1]. Согласно терминологии действующего в Российской Федерации законодательства, под телемедициной понимают возможность оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий путем проведения консультаций и консилиумов, а также дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента [2].

Сама идея использования многочисленных информационных технологий для улучшения организации здравоохранения не нова. Так, первые частные случаи применения радио, телеграфа и телефона в медицинских целях относятся к 1850–1920 гг. Впоследствии в том или ином виде телемедицинские технологии использовались многими странами и отдельными медицинскими учреждениями, однако это не носило систематический характер, также не была в достаточной степени готова техническая и законодательная база [3]. В Российской Федерации однозначная легализация телемедицинских технологий произошла с выходом Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н, в котором сформулирован Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [4]. С этого момента отмечается неуклонный рост объема рынка телемедицины в России: так, в 2017 г. он составил 2677,17 млн руб., в 2018 г. — 3735,0 млн руб., а в 2019 г. — 4399,0 млн руб. [5].

В 2020 г. в связи с пандемией COVID-19 отмечалось снижение доступности плановой медицинской помощи для населения во всем мире. В Российской Федерации схожие проблемы наблюдались и вне пандемии: так, согласно данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2016 г. проблему недоступности медицинских услуг отмечал каждый четвертый респондент [6]. В связи с этим закономерно был отмечен и рост интереса к телемедицине как со стороны профессионального сообщества, так и со стороны пациентов [7].

Согласно Федеральному закону № 323 [8], оплачивать телемедицинские консультации (ТМК) можно из всех источников: ОМС, ДМС, личных средств граждан. Многие клиники предлагают ТМК в рамках платных медицинских услуг; в то же время телемедицина в рамках программы государственных гарантий реализована далеко не во всех регионах. Несмотря на успешное функционирование компонента «Телемедицинские консультации» подсистемы Федеральной электронной регистратуры Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, обеспечивающего проведение консультаций «врач-врач» между специа-

листами из регионов и врачами федеральных центров, наиболее востребованный сегмент — консультации «врач-пациент» — остается нереализованным. В некоторых регионах тарифы на онлайн-прием врача-специалиста разработаны (например, согласно тарифным соглашениям ТФОМС в 2020 г. в Брянской области ТМК стоила 406,43 руб. [9]), однако не уточняется, что именно входит в понятие ТМК. В других регионах тарифы не разработаны: например, в Москве, несмотря на активную работу телемедицинских центров по наблюдению за пациентами с COVID-19, ТМК не были внесены в тариф ОМС на 2021 г. [10].

В то же время телемедицинские технологии являются уникальным инструментом, позволяющим пациентам с хроническими заболеваниями систематически наблюдаться у лечащего врача. Так, применение ТМК достоверно улучшает контроль гликемии по сравнению с традиционными консультациями [11], в частности, у детей [12] и пожилых [13]; позволяет достичь большего снижения веса у пациентов с ожирением [14]. Обсуждаются перспективы телемедицины в аспекте различных заболеваний щитовидной железы [15]. Однако на сегодняшний день информация, которая бы позволила эффективно интегрировать телемедицину в ведение пациентов с различными эндокринопатиями, недостаточно. Отсутствует информация об оптимальном формате и частоте ТМК, эффективности дистанционных образовательных программ для пациентов. Исследования, касающиеся удовлетворенности пациентов таким видом консультаций, также сильно лимитированы [16].

В связи с этим ценным представляется опыт ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, экспертного учреждения в области эндокринопатий и ассоциированных с ними состояний.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной работы является клинико-демографическая оценка структуры ТМК, проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в 2020–2021 гг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

*Время исследования.* Январь 2020 г. – декабрь 2021 г.

### Исследуемые популяции

В исследование были включены все пациенты, самостоятельно или посредством родителей/законных представителей подписавшие добровольное информированное согласие на проведение ТМК специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и получившие хотя бы 1 ТМК за указанный период времени.

Дизайн исследования не подразумевает наличие критериев исключения.

#### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Применялся сплошной способ формирования выборки.

#### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное исследование.

#### Описание медицинского вмешательства

ТМК проводились согласно действующему Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. N 965н («Порядок организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий») и СОП «Проведение телемедицинской консультации».

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ТМК «врач-пациент» проводятся посредством медицинской информационной системы qMS, интегрированной с Личным кабинетом пациента на сайте Центра. Идентификация и аутентификация пациента производятся за счет интеграции Личного кабинета с порталом Госуслуг (т.е. при помощи простой электронной цифровой подписи, ЭЦП). Врач подписывает электронный документ (консультацию) при помощи квалифицированной ЭЦП.

Согласно Порядку оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий [4], в Центре осуществляется два вида ТМК. Первые, заочные, доступны для пациентов, которые ранее не были на приеме у специалиста Центра и проводятся по документам. Результатом консультации являются рекомендации по необходимому дообследованию, очной консультации специалиста. Данный вид ТМК в 2020 г. был запущен в пилотном режиме для врачей-аритмологов и радиологов.

Второй тип консультаций доступен для пациентов, которые ранее уже были на очном приеме у любого из специалистов Центра. В этом случае лечащий врач может уточнить диагноз, скорректировать медикаментозную терапию. Консультации с лечащим врачом проводятся в двух форматах — с видеосвязью и без видеосвязи.

ТМК «врач-пациент», с учетом отсутствия соответствующих услуг и тарифов в программах ТФОМС, проводятся на основе договора об оказании платных медицинских услуг или же за счет иных источников финансирования (например, грантов). ТМК «врач-врач», проводящиеся специалистами Центра через систему Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» Федерального медико-биологического агентства, в представленные расчеты не включались.

#### Методы

Анализировалась клинико-демографическая информация о проведенных ТМК (пол, возраст пациентов, регион проживания, код заболевания по МКБ-10). Данные нозологической структуры обращаемости анализировались только за 2021 г., поскольку 2020 г., ввиду пандемии и относительно низкой осведомленности больных о возможностях дистанционного консультирования, расценен нами как недостаточно репрезентативный.

#### Статистический анализ

Анализ полученных данных проводился при помощи пакета программ Microsoft Office версии 2013 г. Данные представлены в виде медиан [Q1; Q3], если не указано иное.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Было постановлено одобрить возможность проведения одноцентрового наблюдательного одномоментного одновыборочного неконтролируемого исследования, посвященного клинико-демографическому анализу телемедицинских технологий, проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Общая характеристика амбулаторной обращаемости в НМИЦ эндокринологии

Всего в Центре в 2020 г. было проведено 51 967 амбулаторных консультаций (учитывались консультации, проведенные по договору, в рамках грантовой поддержки или в счет ОМС). 44 426 (77%) консультаций было проведено взрослым пациентам, 7541 (23%) — детям. В 2021 г. амбулаторно было проведено 75 522 консультации, из них 62 451 (83%) консультация — взрослым, 13 071 (17%) — детям.

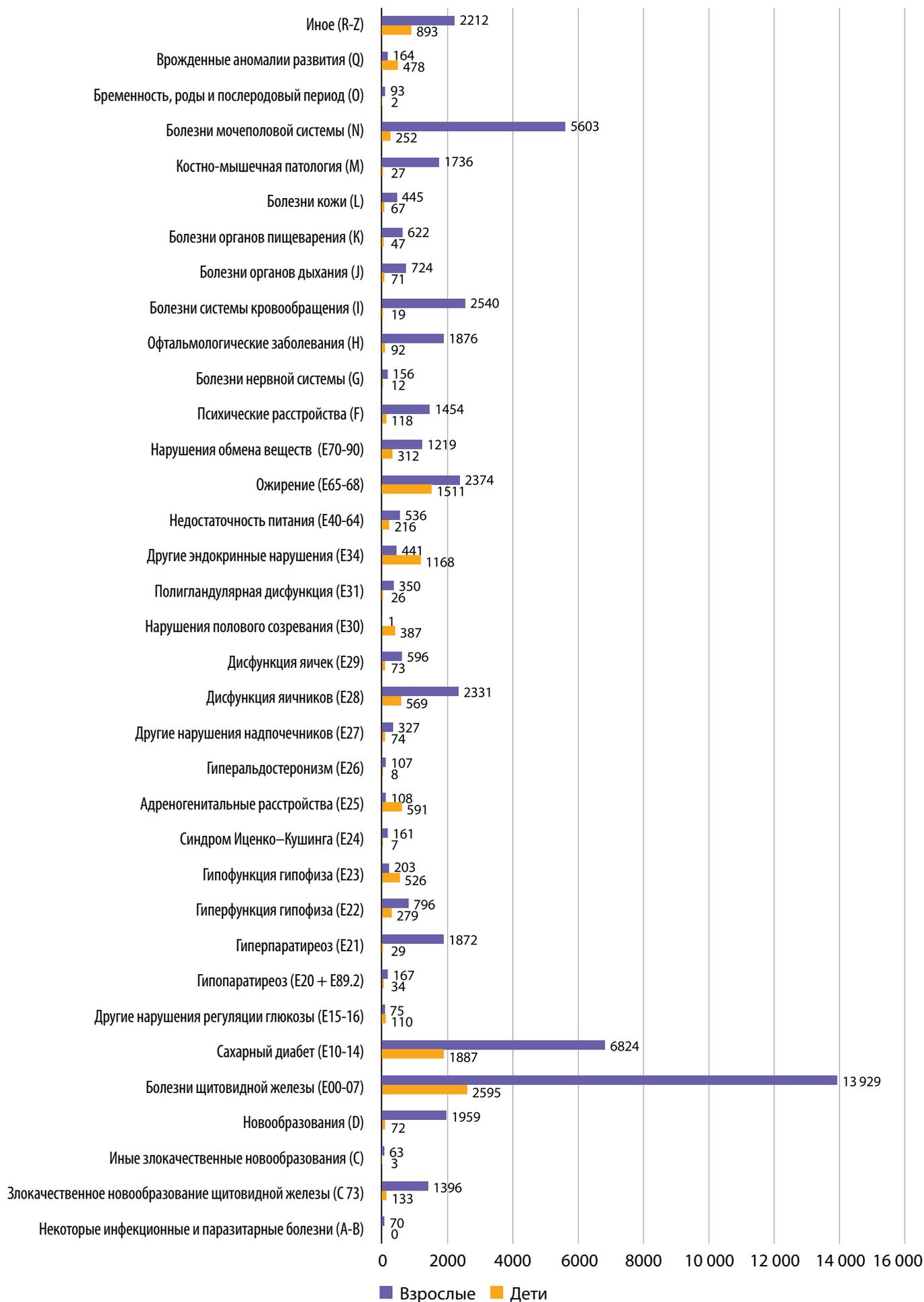
В 2020 г. соотношение мужчин и женщин составило 10 238:34 188 (т.е. 23,1% и 76,9% соответственно). Медиана возраста всех взрослых пациентов составила 45 лет [33; 58]. Среди детей 4401 консультация была проведена девочкам, 3140 — мальчикам (т.е. 58,4 и 41,6% соответственно). Медиана возраста детей составила 11 лет [7; 14].

В 2021 г. соотношение мужчин и женщин составило 14 433:48 013 (т.е. 36,4 и 63,6% соответственно). Медиана возраста всех взрослых пациентов составила 45 лет [33; 59]. Среди детей 7479 консультаций было проведено девочкам, 5592 — мальчикам (т.е. 58,4 и 41,6% соответственно). Медиана возраста детей составила 12 лет [8; 15].

Нозологическая структура обращаемости за амбулаторными консультациями представлена на рис. 1.

Первые «пилотные» консультации «врач-пациент» были проведены в НМИЦ эндокринологии в 2019 г. (тогда суммарно было проведено 104 консультации). Далее, за 2020 г., в Центре было проведено 1548 консультаций «врач-пациент» (т.е. практически в 15 раз больше, чем в 2019 г.). В 2021-м обращаемость за ТМК в нашем центре также возростала: было проведено 4180 консультаций (т.е. на 270% больше, чем в 2020 г.). Сравнительная динамика количества ТМК представлена на рис. 2.

Среди всех консультаций, проведенных пациентам старше 18 лет, с видеосвязью в 2021 г. было проведено 1032 ТМК (25% всех ТМК), для сравнения — в 2020 г. с видеосвязью было проведено 566 ТМК (36,5%). Распределение ТМК с видеосвязью сохраняется стабильным: 19% таких консультаций проведено для пациентов младше 18 лет, 81% — для взрослых пациентов. Далее приведена детальная характеристика ТМК, проведенных в НМИЦ эндокринологии в 2021 г.



**Рисунок 1.** Обращаемость за очными амбулаторными консультациями в 2021 г. По оси абсцисс — абсолютное число консультаций, по оси ординат — нозология согласно МКБ-10.

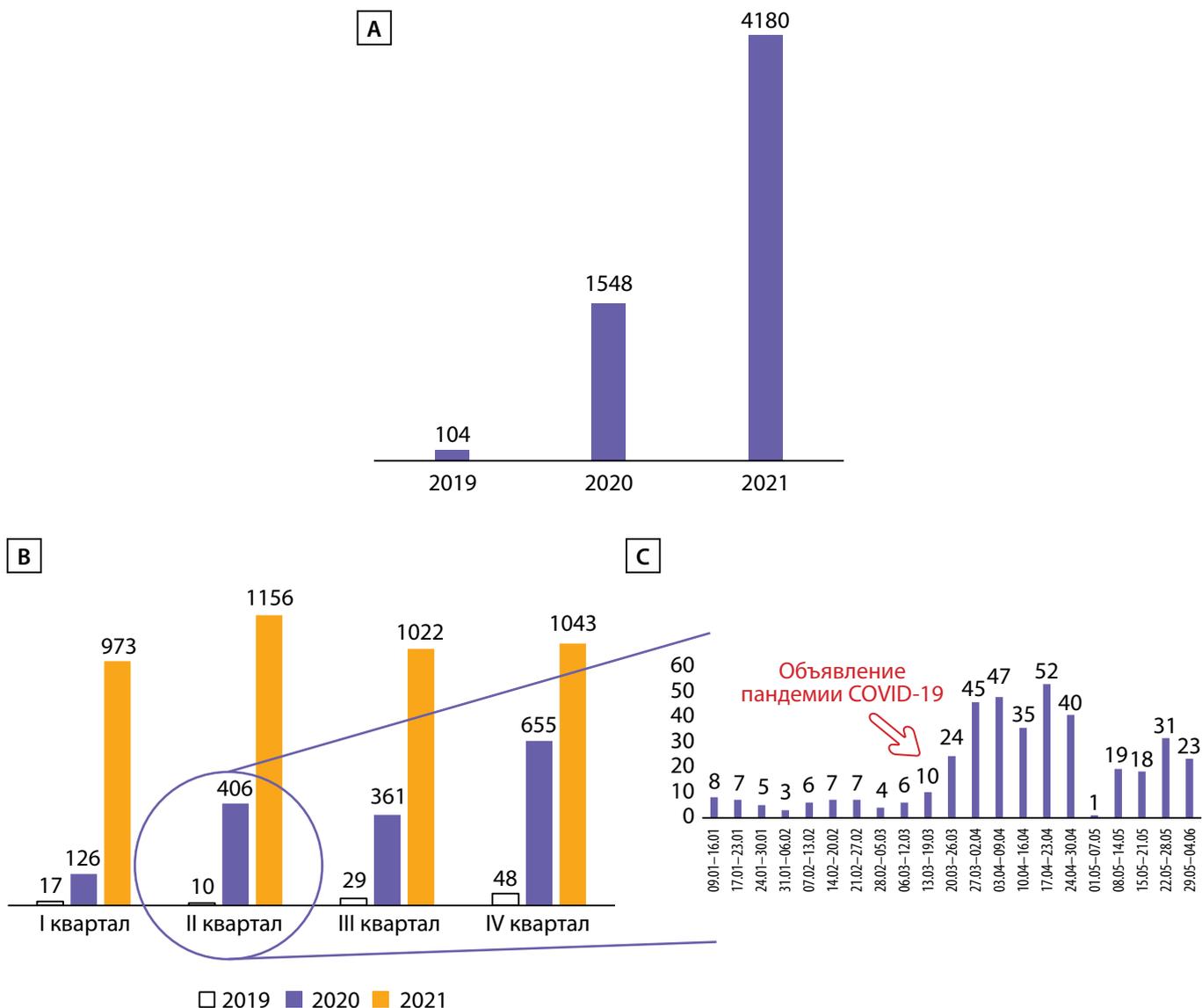


Рисунок 2. А — сравнительная динамика количества телемедицинских консультаций в 2019–2021 гг. В — то же с детализацией по кварталам. С — увеличение востребованности ТМК после объявления пандемии новой коронавирусной инфекции в 2019 г.

#### Демографическая характеристика обращаемости за ТМК

Взрослым пациентам (в возрасте 18 лет и старше) в 2020 г. было проведено 1200 ТМК, в 2021 г. — 2842 ТМК, при этом в 2021 г. 83% ТМК было оказано женщинам, 17% — мужчинам. Указанная гендерная асимметрия носит стойкий характер: в 2020 г. на женщин пришлось 86% ТМК, на мужчин — 14%.

При исключении из анализа повторных ТМК установлено, что за телемедицинской помощью в 2020 г. в центр обратились 930 взрослых пациентов, в 2021 г. — 2073 пациентов. В 2020 г. медиана возраста всех взрослых пациентов составила 38 лет [31; 53], среди женщин — 37,5 года [30; 52], среди мужчин — 42,5 года [34,25; 54]. В 2021 г. медиана возраста всех взрослых пациентов составила 39 лет [31; 51], среди женщин — 39 лет [31; 51], среди мужчин — 40 лет [31,75; 51]. Таким образом, ТМК остаются наиболее востребованы именно среди пациентов средней возрастной категории. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 3.

Детям в 2021 г. было проведено 1338 ТМК, в 2020 г. — 348 ТМК. Интересно, что в 2020 г. на долю мальчиков пришлось 27% ТМК, а в 2021 г. — 45%.

При исключении из анализа повторных ТМК установлено, что в 2020 г. ТМК были оказаны 272 детям, в 2021 г. — 664 детям. В 2020 г. медиана возраста детей составила 10 лет [6; 14], среди девочек — 11 лет [6,25; 14], среди мальчиков — 10 лет [4; 13]. В 2021 г. медиана возраста детей составила 11 лет [7; 14], среди девочек — 11 лет [7; 14], среди мальчиков — 11 лет [7; 14]. Графически распределение детей по полу и возрасту представлено на рис. 4.

#### Территориальная структура обращаемости за ТМК

В 2020 г. за ТМК в НМИЦ эндокринологии обратились жители 74 субъектов РФ. Медиана количества ТМК на каждый субъект составила 5 [3; 9] консультаций. В 2021 г. за ТМК в НМИЦ эндокринологии обратились жители 82 субъектов РФ. Медиана количества ТМК на каждый субъект составила 13 [8; 25] консультаций. На рис. 5 представлено распределение количества ТМК по субъектам, на рис. 6 эти данные представлены в виде карты.

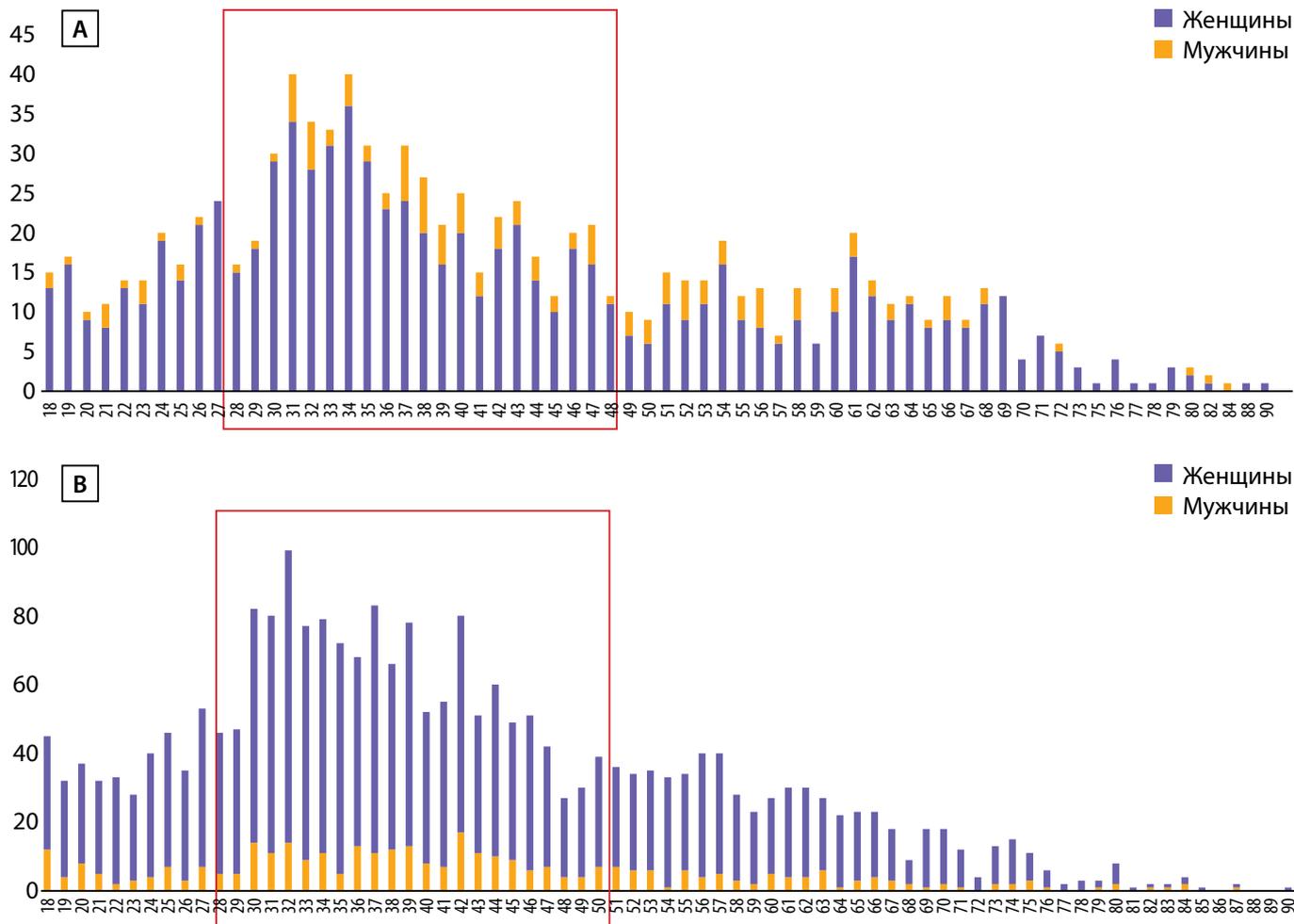


Рисунок 3. А, В — количество пациентов старше 18 лет в зависимости от возраста (А — 2020 г., В — 2021 г.). По оси ординат отмечено абсолютное количество ТМК, по оси абсцисс — возраст пациентов. Красным отмечены наиболее активно пользующиеся ТМК возрастные категории.

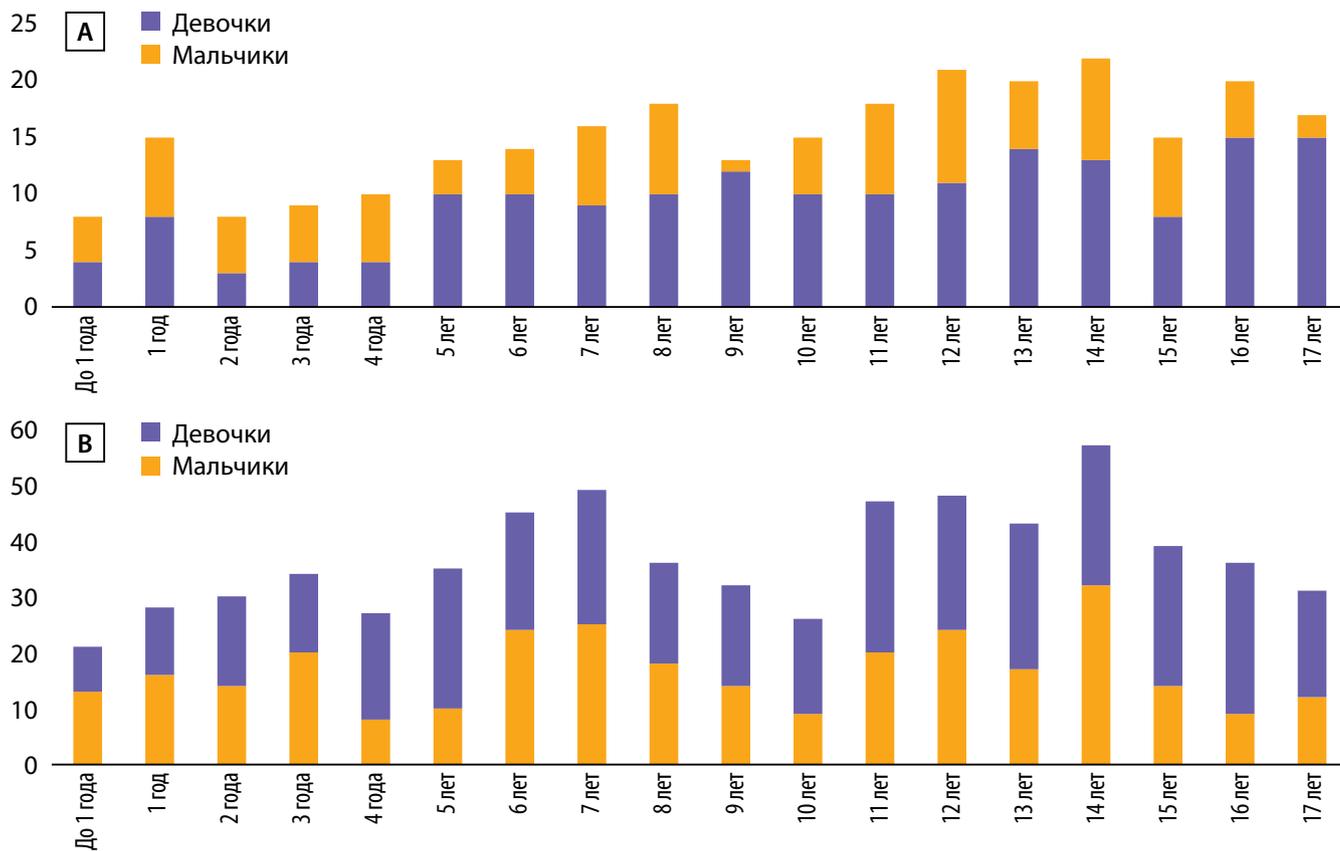


Рисунок 4. А, В — количество пациентов младше 18 лет в зависимости от возраста (А — 2020 г., В — 2021 г.). По оси ординат отмечено абсолютное количество ТМК, по оси абсцисс — возраст пациентов.

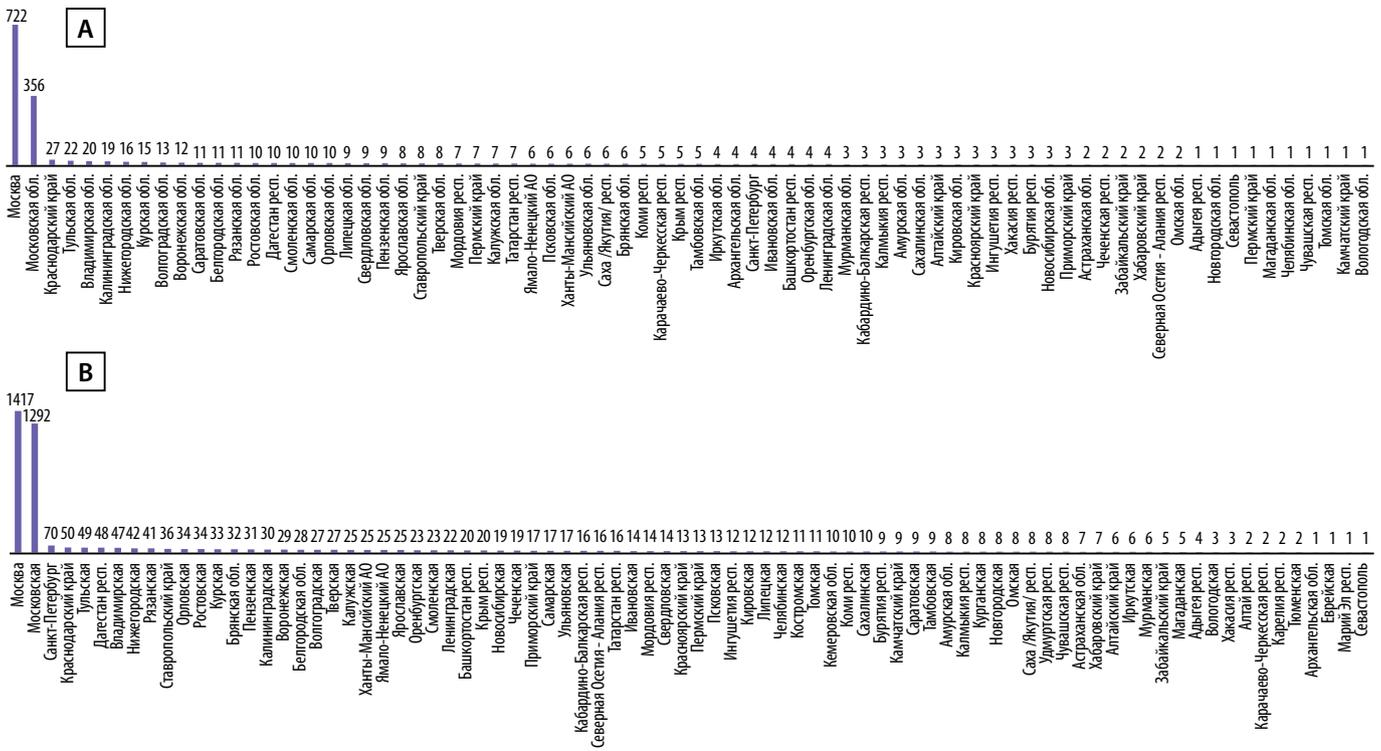


Рисунок 5. Распределение ТМК по субъектам РФ: А — 2020 г.; В — 2021 г. По оси абсцисс отмечено количество ТМК.

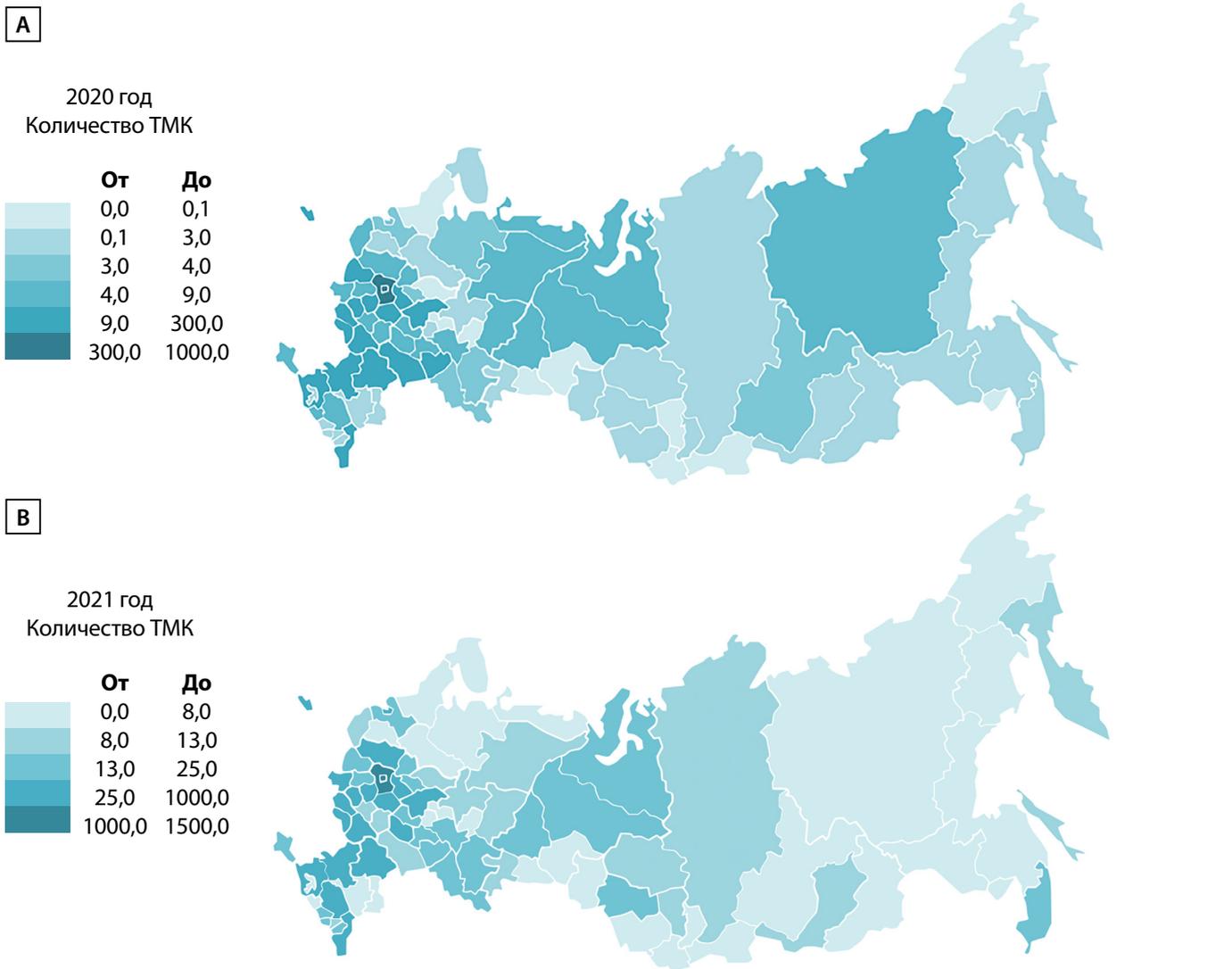


Рисунок 6. Графическое отражение распределения количества ТМК по субъектам РФ в виде карты федеративного устройства РФ: А — 2020 г.; В — 2021 г., цветовые легенды представлены рядом с картами (более темный оттенок означает большее количество ТМК).

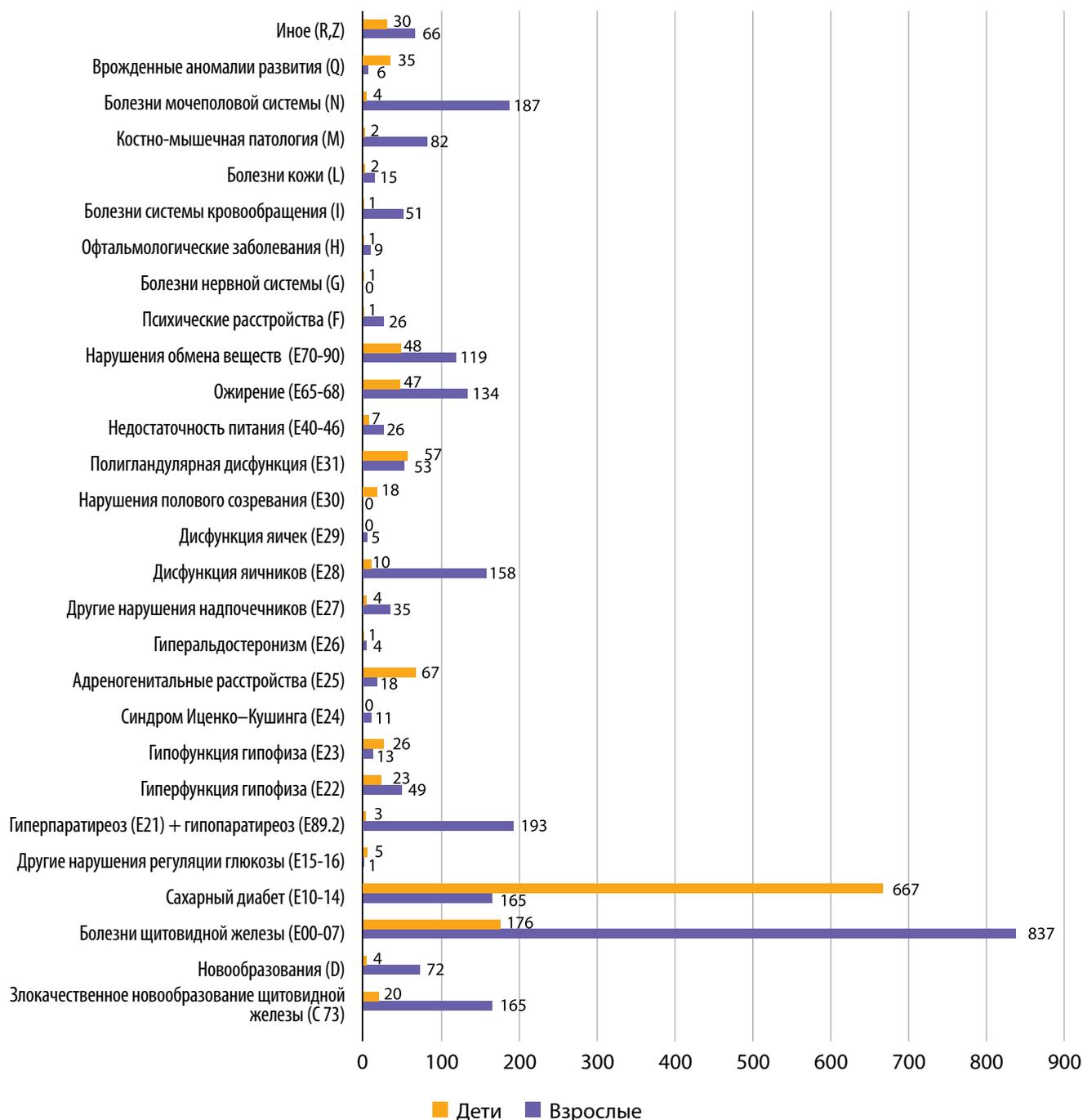


Рисунок 7. Перечень нозологий, с которыми пациенты обращались за ТМК в 2021 г. По оси абсцисс отмечено абсолютное число ТМК по той или иной группе нозологий.

### Нозологическая структура обращаемости за ТМК

В 2021 г. все ТМК были проведены по 273 нозологиям (в соответствии с кодами по МКБ-10). Перечень кодов МКБ-10 согласно рубрике представлено на рис. 7.

Для отдельного анализа мы выделили нозологии, по поводу которых взрослым было проведено более 50 ТМК, а детям — более 20 ТМК за 2021 г. Данные представлены на рис. 8.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

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

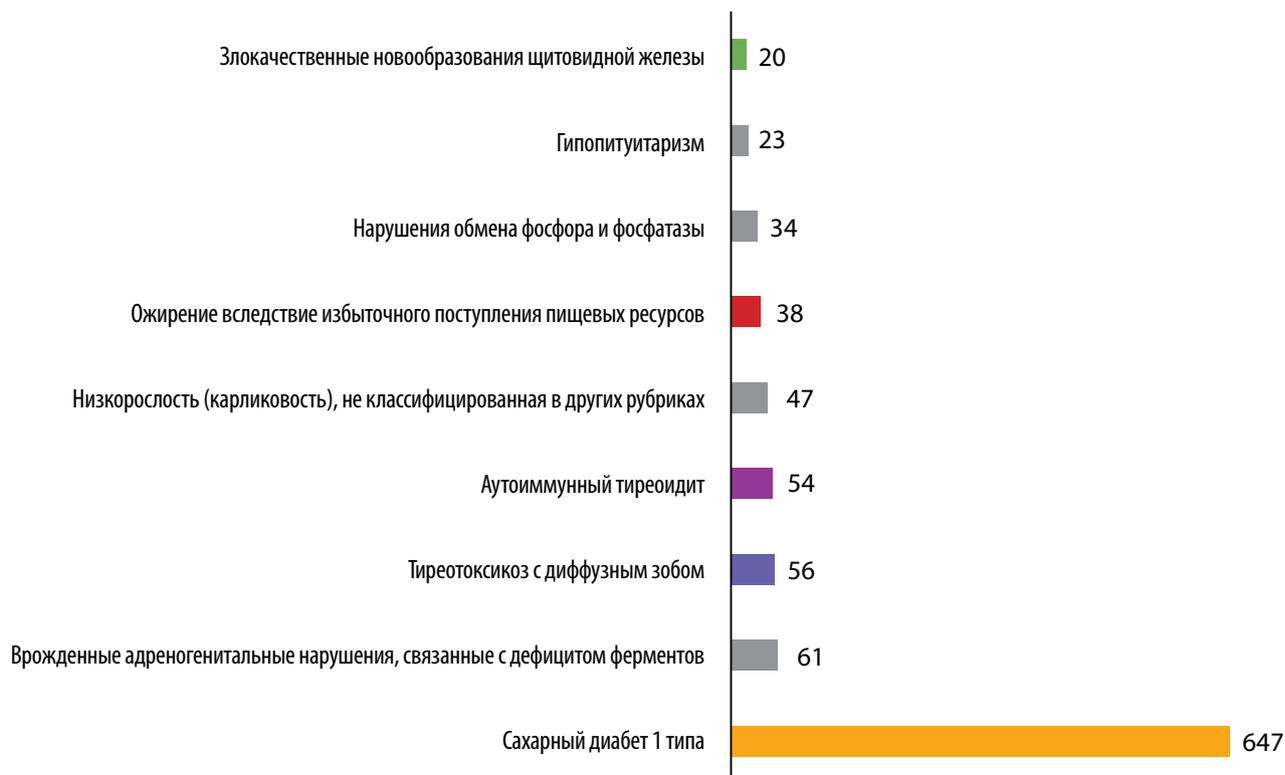
### Сопоставление с другими публикациями

После объявления ВОЗ в марте 2020 г. пандемии новой коронавирусной инфекции был отмечен резкий скачок востребованности дистанционных консультаций, что согласуется с мировыми данными [17]. Наблюдаемый спрос не уменьшился со спадом заболеваемости летом 2020 г. Также в марте и апреле 2020 г. было проведено интенсивное обучение всех врачей-специалистов проведению ТМК, в срочном порядке были изготовлены ЭЦП, проведено информирование пациентов о возможности ТМК средствами смс-оповещений, информации на сайте Центра, были разработаны специальные видеопроцедуры и памятки. Благодаря совокупности этих факторов был достигнут высокий темп роста востребованности ТМК, сохранившийся и к концу 2021 г.

**Взрослые**  
(более 50 ТМК по данному коду МКБ-10 за год)



**Дети**  
(более 20 ТМК по данному коду МКБ-10 за год)



**Рисунок 8.** Перечень нозологий, с которыми пациенты наиболее часто обращались за ТМК в 2021 г. По оси абсцисс отмечено абсолютное число ТМК по той или иной группе нозологий.

Обращает на себя внимание значительное преобладание женщин в структуре обращаемости за ТМК. Это соответствует международным данным о том, что женщины в принципе более часто обращаются за медицинской помощью [18–20], а также соответствует общей амбулаторной обращаемости в Центр. При этом в отношении детей (на консультацию с которыми обращаются их законные представители, родители) соотношение мальчиков и девочек выравнивается.

Наиболее активными пользователями ТМК оказались пациенты среднего возраста. Это объясняется, с одной стороны, в целом более удовлетворительным состоянием здоровья молодой категории населения [21], а с другой — более низкой доступностью информационных технологий для пожилых [22].

Анализ территориальной структуры обращаемости за ТМК представляет несколько парадоксальные данные: несмотря на близость Центра к пациентам г. Москвы и Московской области, жители именно этих субъектов чаще всего обращались за ТМК в 2021 г. При этом в отношении остальных субъектов за частую количество ТМК тем больше, чем ближе субъект находится к Москве. У этого феномена может быть несколько причин.

Во-первых, Центр преимущественно проводит повторные ТМК (т.е. на дистанционные консультации записываются те пациенты, которые уже были в Центре очно). Естественно, что по территориальному признаку первично очно обратиться в Центр удобнее именно жителям Москвы и Московской области. С другой стороны, на стационарное обследование и лечение в Центр поступают большое количество пациентов из различных субъектов РФ.

Во-вторых, согласно действующему законодательству [4], при первичном дистанционном приеме врач вправе только назначить обследование, но не может ни назначить лечение, ни поставить диагноз. В связи с этим пациенты могут либо разочаровываться в первичных дистанционных консультациях, либо сознательно отказываться от таковых в пользу полноценных очных визитов.

В-третьих, в удаленных регионах Российской Федерации, по данным Росстата [23], ниже доступность как персональных компьютеров, так и доступа в Интернет, что также ограничивает возможности пациентов в отношении ТМК.

И, наконец, важную роль может играть и наличие в самом субъекте либо недалеко от него профильного учреждения с достаточным спектром компетенций в конкретной области (напр., НМИЦ им. В.А. Алмазова в Северо-Западном федеральном округе).

Наибольший практический интерес представляет нозологическая структура обращаемости за ТМК. Среди патологий, с которыми взрослые пациенты обратились за ТМК наибольшее количество раз (см. рис. 8), с огромным отрывом лидируют заболевания щитовидной железы, патологии минерального обмена, различные заболевания яичников. Это не согласуется с эпидемиологическими данными о распространенности данных эндокринопатий и с общей структурой амбулаторной обращаемости в Центр, в особенности в отношении сахарного диабета.

Такая сравнительно низкая обращаемость среди пациентов с сахарным диабетом (особенно среди па-

циентов с сахарным диабетом 2 типа), вероятнее всего, является результатом реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» в 2007–2012 гг. Именно тогда в Российской Федерации была на высоком уровне организована диабетологическая помощь; результатом реализации программы стало значимое увеличение продолжительности и качества жизни пациентов [24]. Вероятно, «отголоски» реализации программы сейчас дают относительно высокую доступность помощи при сахарном диабете по сравнению с иными эндокринопатиями. В связи с этим пациентам может быть удобнее наблюдаться в медицинских организациях по месту жительства, а не обращаться за помощью в федеральные учреждения на регулярной основе.

Однако свой вклад могут вносить и более тонкие особенности. Так, возможно, что пациентам с сахарным диабетом неудобен формат разовых консультаций, и была бы востребована возможность чата с лечащим врачом для решения текущих вопросов (например, при подборе доз инсулинотерапии). Кроме того, перспективным представляется создание приложения, интегрирующего возможности дневника самоконтроля с «супервизией» лечащего врача [25]. Необходимо отметить, что такого рода помощь попадает под понятие дистанционного мониторинга, использование которого, согласно действующему законодательству, сопряжено с рядом технических трудностей, в свою очередь делающих такой вид ТМК по сути неприменимым. Таким образом, для более эффективного использования ТМК в отношении пациентов с сахарным диабетом может потребоваться пересмотр и правовой базы.

С другой стороны, пациенты с сахарным диабетом 2 типа характеризуются относительно низким комплаенсом, и низкая приверженность динамическому наблюдению может распространяться и на телемедицинские технологии [26].

По всей видимости, важен и вопрос финансирования ТМК: относительно большое число ТМК по поводу сахарного диабета 1 типа у детей мы связываем с наличием грантовой поддержки этого вида ТМК, что делает указанные консультации для пациентов бесплатными. К сожалению, аналогичные программы по поддержке взрослых больных сахарным диабетом (как 1, так и 2, и других типов) крайне лимитированы. Необходимо детальное изучение ключевых звеньев, на которых ТМК могут повлиять на приверженность пациентов к лечению и, соответственно, профилактировать развитие осложнений и смертность.

#### Клиническая значимость результатов

Согласно нашим данным, для определенных групп пациентов (например, взрослых пациентов с диффузным токсическим зобом или детей с аденогенитальными нарушениями) ТМК представляются удобным и востребованным способом контакта с лечащим врачом.

#### Ограничения исследования

Проведенное исследование является пилотным, описательным и имеет ряд ограничений. Так, не проводилось сравнение эффективности и безопасности дистанционного

и очного амбулаторного наблюдения пациентов с различными эндокринопатиями. Выборка ограничена пациентами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», учреждения третьего уровня, куда чаще обращаются пациенты с тяжелыми и нетипичными формами заболеваний.

#### Направления дальнейших исследований

ТМК, по всей видимости, представляются удобным инструментом в наблюдении пациентов с рядом нозологий. Необходимо проведение проспективных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности ТМК при различных эндокринных заболеваниях. Также необходим клинико-экономический анализ применения ТМК для таких «востребованных» нозологических групп с рассмотрением вопроса о внедрении ТМК в стандарты медицинской помощи при соответствующих заболеваниях.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы телемедицинские технологии активно развиваются как за счет совершенствования технологий и нормативно-правовой базы, так и в связи с повышением спроса на дистанционные консультации ввиду распространения новой коронавирусной инфекции. ТМК оказались востребованы у пациентов с самыми

разными эндокринопатиями. Важно проведение дальнейшего анализа как рынка ТМК, так и эффективности дистанционного консультирования при различных нозологиях для определения места телемедицины в современной структуре здравоохранения и введения ТМК в систему клинических рекомендаций и программ территориальных фондов ОМС.

#### 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.** Горбачева А.М. — концепция и дизайн исследования, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание рукописи; Логвинова О.В. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mei X, Lee H-C, Diao K, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of COVID-19 patients. *Nat Med*. 2020;26(8):1224-1228. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0931-3>
- Федеральный Закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» от 29.07.2017 № 242-ФЗ (Ред. 25.07.2017). [Federal Law of Russian Federation №242-FZ of 29 July 2017. «O vnesenii izmenenij v otdel'nye zakonodatel'nye akty rossijskoj federacii po voprosam primeneniya informacionnyh tekhnologij v sfere ohrany zdorov'ya». (In Russ.)]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201707300032>. Ссылка активна на 28.03.2022.
- Шепель Р.Н., Кутчер А.В., Ваховская Т.В., Драпкина О.М. История развития телемедицины в Российской Федерации // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. — 2019. — Т. 3. — №2. — С. 765-771. [Shepel PN, Kutcher AV, Vakhovskaya TV, Drapkina OM. History Of Telemedicine In The Russian Federation. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski*. 2019;3(2):765-771. (In Russ.)].
- Приказ Министерства здравоохранения РФ N 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» от 30 ноября 2017 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №965n «Ob utverzhdenii porjadka organizacii i okazaniya medicinskoj pomoshchi s primeneniem telemedicinskih tekhnologij» of 30 November 2017. (In Russ.)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/71851294/>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Компания Гидмаркет. Наблюдается существенный рост объема рынка телемедицины в России // РБК. 2 октября, 2020 [Электронный ресурс]. [Kompaniya Gidmarket. Nablyudaetsya sushchestvennyj rost ob'ema rynka telemeditsiny v Rossii. *RBK*. 2 October, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: <https://marketing.rbc.ru/articles/11863/>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Rozhkova E. Telemedicine In The Context Of Accessibility Of Medical Aid In Russia. *Popul Econ*. 2018;2(2):110-128. doi: <https://doi.org/10.3897/popecon.2.e36049>
- Пресс-служба страховой компании «Согласие». Телемедицина в «Согласии»: четырехкратный рост обращений за первые 6 месяцев 2020 года // *Ведомости*. 16 сентября, 2020 [Электронный ресурс]. [Press-sluzhba strahovoj kompanii «Soglasie». Telemedicina v «Soglasii»: chetyrekhkratnyj rost obrashchenij za pervye 6 mesyacev 2020 goda. *Vedomosti*. 16 September, 2020 (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/pacientam/gospitalizaciya-v-stacionar/obyazatelnoe-meditsinskoe-strahovanie-oms>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation №323-F3 of 21 November 2011. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan Rossijskoj Federatsii». (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования на территории Брянской области на 2020 год (от 24 декабря 2019 года). [Tariff agreement in the Bryansk region «Tarifnoe soglasenie v sfere obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya na territorii Bryanskoj oblasti na 2020 god» of 24 December 2019 (In Russ.)]. Доступно по: <http://xn--90asehmeeq.xn--p1ai/tfoms/corporate-website/reference/the-decision-of-the-commission-on-the-development-of-tp-in-the-sphere-of-obligatory-medical-insurance-on-the-territory-of-the-bryansk-region-2016/tariff-agreement-2020/>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2021 год, приложение № 6 (от 12 января 2021 года). [Tariff agreement in the Moscow «Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi, okazyvaemoj po territorial'noj programme obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2021 god, prilozhenie № 6» of 12 January 2021 (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/2021>. Ссылка активна на 28.03.2022
- Su D, Zhou J, Kelley MS, et al. Does telemedicine improve treatment outcomes for diabetes? A meta-analysis of results from 55 randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:136-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.019>

12. Лаптев Д.Н., Петеркова В.А. Использование телемедицины для улучшения гликемического контроля и качества жизни у детей с сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №6. — С. 420-426. [Lapteva DN, Peterkova VA. Use of telemedicine improves glycemic control and quality of life in type 1 diabetes children on insulin pump therapy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):420-426. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8677>
13. Liu W, Saxon DR, McNair B, et al. Endocrinology Telehealth Consultation Improved Glycemic Control Similar to Face-to-Face Visits in Veterans. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(5):1079-1086. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296816648343>
14. Tarraga Marcos ML, Panisello Royo JM, Carbayo-Herencia JA, et al. Application of telemedicine in obesity management. *Eur Res Telemed* 2017;6(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurtele.2017.02.041>
15. Lakhani O, Lathia T, Saptarshi B, Shaikh A. "Telethyroidology": Managing thyroid disorders through telemedicine. *Thyroid Res Pract*. 2020;17(2):56. doi: [https://doi.org/10.4103/trp.trp\\_20\\_20](https://doi.org/10.4103/trp.trp_20_20)
16. Kaur D, Galloway GK, Oyibo SO. Patient Satisfaction With the Use of Telemedicine in the Management of Hyperthyroidism. *Cureus*. 2020;12(8):e9859. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9859>
17. Lieneck C, Garvey J, Collins C, et al. Rapid Telehealth Implementation during the COVID-19 Global Pandemic: A Rapid Review. *Healthc (Basel, Switzerland)*. 2020;8(4):517. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare8040517>
18. Pinkhasov RM, Wong J, Kashanian J, et al. Are men shortchanged on health? Perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the United States. *Int J Clin Pract*. 2010;64(4):475-487. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02290.x>
19. Redondo-Sendino A, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Gender differences in the utilization of health-care services among the older adult population of Spain. *BMC Public Health*. 2006;6:155. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-155>
20. Bertakis KD, Azari R, Helms LJ, et al. Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract*. 2000;49(2):147-152.
21. Бантьева М.Н., Прилипко Н.С. Возрастные аспекты заболеваемости взрослого населения по обращаемости в амбулаторно-поликлинические учреждения // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2013. — Т. 4. — №32. [Bantyeva MN, Prilipko NS. Age aspects of adult morbidity based on health encounters at outpatient health care facilities. *Socialnye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013;4(32). (In Russ.]. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/497/30/lang.ru/>. Ссылка активна на 28.03.2022
22. Jaana M, Paré G. Comparison of Mobile Health Technology Use for Self-Tracking Between Older Adults and the General Adult Population in Canada: Cross-Sectional Survey. *JMIR mHealth uHealth*. 2020;8(11):e24718. doi: <https://doi.org/10.2196/24718>
23. Информационное общество в Российской Федерации. 2020: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». — М.: НИУ ВШЭ; 2020. [Informacionnoe obshchestvo v Rossijskoj Federacii. 2020 : statisticheskij sbornik. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki; Nac. issled. un-t «Vysshaya shkola ekonomiki». — Moscow: NIU VSHE; 2020. (In Russ.]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/lqv3TORk/info-ob2020.pdf>. Ссылка активна на 28.03.2022
24. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007-2012 годы» // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 6. — №251. — С. 1-48. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov Yul, et al. Federal targeted programme 'Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)': results of the 'Diabetes mellitus' sub-programme. *Diabetes mellitus*. 2013;16(25):1-48. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3879>
25. Kebede MM, Zeeb H, Peters M, et al. Effectiveness of Digital Interventions for Improving Glycemic Control in Persons with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(11):767-782. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0216>
26. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1299-1307. doi: <https://doi.org/10.2147/PPA.S106821>

Рукопись получена: 01.04.2022. Одобрена к публикации: 02.04.2022. Опубликовано online: 30.06.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Логвинова Оксана Викторовна**, к.м.н. [Oksana V. Logvinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-7323>; SPIN-код: 7376-3911; e-mail: [dr.logvinova@yandex.ru](mailto:dr.logvinova@yandex.ru)

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Горбачева А.М., Логвинова О.В., Мокрышева Н.Г. Клинико-демографический анализ структуры телемедицинских консультаций «врач-пациент» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 4-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13088>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbacheva AM, Logvinova OV, Mokrysheva NG. Clinical and demographic analysis of telemedicine «doctor-patient» consultations at the Endocrinology Research Centre. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):4-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13088>

## ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ ПРОГРАММЫ



© И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Н.П. Маколина, И.М. Беловалова, Е.С. Сенюшкина\*, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В основе стратегии ликвидации заболеваний, связанных с дефицитом йода, в масштабах Российской Федерации лежит принятие федерального закона, предусматривающего использование йодированной соли в качестве средства массовой (популяционной) йодной профилактики.

Хронический дефицит йода, существующий в России, приводит к драматическим последствиям: развитию **умственной и физической отсталости детей, кретинизму, заболеваниям щитовидной железы, бесплодию**. В условиях йодного дефицита в сотни раз возрастает и риск **радиационно-индуцированного рака** щитовидной железы у детей в случае ядерных катастроф.

По определению, все йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) могут быть предотвращены, тогда как изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению и реабилитации.

Фактическое среднее потребление йода жителем России составляет всего 40–80 мкг в день, что в **3 раза меньше** установленной нормы (150–250 мкг). Ежегодно в медицинские учреждения обращаются более **1,5 млн взрослых и 650 тыс. детей** с различными заболеваниями щитовидной железы. Причиной 65% случаев заболеваний щитовидной железы у взрослых и 95% случаев у детей является недостаточное поступление йода с питанием.

На этапе подготовки соответствующего законодательного акта разработка и реализация региональных программ профилактики ЙДЗ имеют исключительно важное значение. Типовой проект такой программы предложен в данной статье для ее адаптации и использования на региональном уровне.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** йодный дефицит; йодированная соль; йоддефицитные заболевания, региональная программа профилактики.

### PREVENTION OF IODINE DEFICIENCY DISEASES: FOCUS ON REGIONAL TARGETED PROGRAMS

© Ivan I. Dedov, Ekaterina A. Troshina, Nadegda M. Platonova, Natalya P. Makolina, Irina M. Belovalova, Evgeniya S. Senyushkina\*, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The strategy for the elimination of diseases associated with iodine deficiency throughout the Russian Federation is based on the adoption of a federal law providing for the use of iodized salt as a means of mass (population) iodine prophylaxis.

Chronic iodine deficiency that exists in Russia leads to dramatic consequences: the development **of mental and physical retardation in children, cretinism, thyroid diseases, and infertility**. Under conditions of iodine deficiency, the risk **of radiation-induced thyroid cancer** in children in the event of nuclear disasters increases hundreds of times.

By definition, all iodine deficiency diseases (IDDs) can be prevented, while changes caused by iodine deficiency during fetal development and in early childhood are irreversible and practically defy treatment and rehabilitation.

The actual average consumption of iodine by a resident of Russia is only 40–80 mcg per day, **which is 3 times less** than the established norm (150–250 mcg). Every year, more than **1.5 million adults and 650 thousand children** with various thyroid diseases turn to medical institutions. The cause of 65% of cases of thyroid disease in adults and 95% in children is insufficient intake of iodine from the diet.

At the stage of preparing the relevant legislative act, the development and implementation of regional programs for the prevention of IDD is of utmost importance. A typical draft of such a program is proposed in this article for its adaptation and use at the regional level.

**KEYWORDS:** iodine deficiency; iodized salt; iodine deficiency diseases; regional prevention program.

#### РАЗДЕЛ 1

На протяжении последних 20 лет в России предпринимаются попытки осуществления законодательного регулирования йодной профилактики. Соответствующие законопроекты разрабатывались Минздравом России, дорабатывались с учетом замечаний и пред-

ложений Федеральных органов исполнительной власти (ФОИВ), однако на этапах оценки регулирующего воздействия не находили поддержки. Так произошло и с Проектом Федерального закона (ФЗ) «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода», разработанным Министерством здравоохранения Российской Федерации во исполнение пункта 50 плана мероприятий



по реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г., утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 19 апреля 2017 г. № 738-р, подпункта «а» пункта 1 перечня поручений Президента Российской Федерации В.В. Путина от 3 июля 2018 г. № Пр-1136, поручения заместителя Председателя Правительства Российской Федерации Т.А. Голиковой от 15 июня 2018 г. № ТТ-П12-3408.

Основная аргументация при оценке регулирующего воздействия (ОРВ) — законопроект «содержит положения, вводящие избыточные обязанности, запреты и ограничения для физических и юридических лиц в сфере предпринимательской и иной экономической деятельности или способствующие их введению, а также положения, приводящие к возникновению необоснованных расходов физических и юридических лиц в сфере предпринимательской и иной экономической деятельности, а также бюджетов всех уровней бюджетной системы РФ» (№ 10890-АХ/Д261 от 09.04.2021, Минэкономразвития РФ, «Заключение об оценке регулирующего воздействия на проект Федерального закона “О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода”») [1].

Несмотря на высокую распространенность йододефицитных заболеваний (ЙДЗ), на успешный опыт многих стран мирового сообщества, решивших проблему путем популяционной профилактики с использованием йодированной соли, **«угроза бизнесу»** в России, где люди продолжают испытывать хронический дефицит йода с развитием всего спектра указанных выше патологий, **представляется более серьезной**, чем угроза здоровью, когда речь идет о простом, доступном, дешевом и доказанно эффективном способе йодной профилактики — использовании йодированной соли.

## РАЗДЕЛ 2

Идет время, распространенность и заболеваемость ЙДЗ, особенно в группах риска — у детей и беременных женщин, растут.

Статистика заболеваемости отмечает не только лидирующие позиции заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в структуре всей эндокринной патологии, составляющие 27,6% по данным Росстата за 2020 г., ведущее место суммарной доли зоба (эндемический + нетоксический) и синдрома врожденной йодной недостаточности среди всей патологии ЩЖ (достигает 49%), но и неумолимую динамику роста заболеваемости ЩЖ у жителей Российской Федерации с увеличением вдвое за последние 10 лет. Очевидно, что это связано в первую очередь с хроническим дефицитом йода в питании населения страны, причем, по данным Росстата:

- медиана распространенности зоба за 10 лет (в период 2009–2018 гг.) составила 1157,0 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного прироста распространенности — 7,5 случая на 100 000 человек;
- медиана распространенности врожденной йодной недостаточности за 10 лет составила 3,2 случая на 100 000 человек, медиана ежегодного падения распространенности — всего 0,1 случая на 100 000 человек [2].

## РАЗДЕЛ 3

Нужно отметить, что за последние 20 лет в России неоднократно предпринимались попытки решить вопрос профилактики йодного дефицита на региональном уровне, ярким примером этого был период 2000–2005 гг., когда в 43 субъектах России были приняты и реализованы региональные программы профилактики ЙДЗ. Однако проведенный по поручению Минздрава России анализ этих программ показал, что большинство из них было ориентировано на приобретение оборудования для обследования населения, а также на внедрение пищевых и биологически активных добавок, содержащих йод, в качестве средств йодной профилактики. Цель этих программ достигнута не была, основные биологические индикаторы йодной обеспеченности населения практически не изменились, распространенность ЙДЗ осталась прежней. Все данные опубликованы [3–6]. Несостоятельность такого подхода к массовой йодной профилактике вкупе с финансовыми затратами на обогащение продуктов питания йодом, существенно превышающими таковые на йодирование соли на этапе ее производства, были учтены при разработке Минздравом России законопроекта «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода».

За прошедшие 20 лет ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поручению Минздрава России провел серию контрольно-эпидемиологических исследований в регионах страны. Полученные данные опубликованы и убедительно свидетельствуют об эффективности использования йодированной соли для популяционной йодной профилактики, ярким примером этого может служить динамика обеспеченности йодом, заболеваемости зобом и синдромом врожденной йодной недостаточности (кретинизмом) в республике Тыва (регион тяжелого природного йодного дефицита). За 10 лет внедрения популяционной йодной профилактики йодированной солью дефицит йода в питании населения республики устранен, а по уровню распространенности йододефицитного зоба Тыва стала сопоставима с южными приморскими регионами России, снизив его за истекшее десятилетие в 10 раз [3–9].

## РАЗДЕЛ 4

Исключительная важность законодательного регулирования йодной профилактики в России связана с тем, что до настоящего времени профилактические мероприятия в стране не носили постоянного и систематического характера, не охватывали все население, а средства для профилактики нередко не соответствовали международным стандартам.

В Российской Федерации йодированную соль в питании употребляют менее 30% населения в отличие от входящих в Таможенный союз ЕврАзЭС стран, где введено йодирование соли и на фоне этого достигнут впечатляющий прогресс в устранении заболеваний, связанных с дефицитом йода. Убедительно доказано, что медицинских противопоказаний для использования йодированной соли в питании не существует, **передозировка йода**, поступающего с йодированной солью в **организм человека, исключена**. Доступность массовой (популяционной) йодной профилактики очевидна. Так, увеличение стоимости при производстве йодированной соли не превышает

2 рубля на человека в год. Для соляной промышленности России не существует реальных препятствий для полного обеспечения потребности страны в йодированной соли.

Следует отметить **важность принимаемых мер, направленных на профилактику ЙДЗ со стороны Роспотребнадзора**. Так, изменения, внесенные в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения», **позволили обеспечить обязательное использование йодированной соли в организованном питании детей**. Это очень серьезный шаг в профилактике ЙДЗ. Логично, что объединение усилий двух ключевых ведомств, ответственных за здоровье граждан страны, Минздрава России и Роспотребнадзора, в доработке и продвижении законопроекта «**О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода**» было бы исключительно важным.

В отсутствие закона исключительно актуальным шагом на пути решения задачи по борьбе с ЙДЗ должно стать формирование единого в масштабах страны профилактического процесса, базирующегося на соответствующей нормативно-правовой базе **в каждом субъекте РФ, — разработка и реализация целевых региональных программ по профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода**.

**Приказом Минздрава России от 15.01.2020 №8 утверждена «Стратегия формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года»**, для решения задач Стратегии в числе основных направлений указано:

- ликвидация микронутриентной недостаточности, прежде всего дефицита йода;
- формирование органами государственной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления среды, способствующей ведению здорового образа жизни, посредством разработки и реализации региональных и муниципальных программ общественного здоровья;
- совершенствование деятельности медицинских организаций и их структурных подразделений, осуществляющих профилактику неинфекционных заболеваний, включая внедрение новой модели центров общественного здоровья;
- повышение уровня профессиональной подготовки специалистов по вопросам формирования здорового образа жизни, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний (общественного здоровья);
- проведение коммуникационных кампаний, направленных на повышение ответственности граждан за свое здоровье, осознание ценности человеческой жизни и здоровья, формирование культуры здоровья в различных возрастных и социальных группах;
- разработка и реализация программ информирования беременных и рожениц по вопросам укрепления здоровья матери и ребенка, включая важность грудного вскармливания;
- совершенствование системы организации питания детей в образовательных организациях.

Все вышеперечисленные направления Стратегии отражают ключевые вопросы системной йодной профилактики и полностью гармонизированы с ее необходимостью.

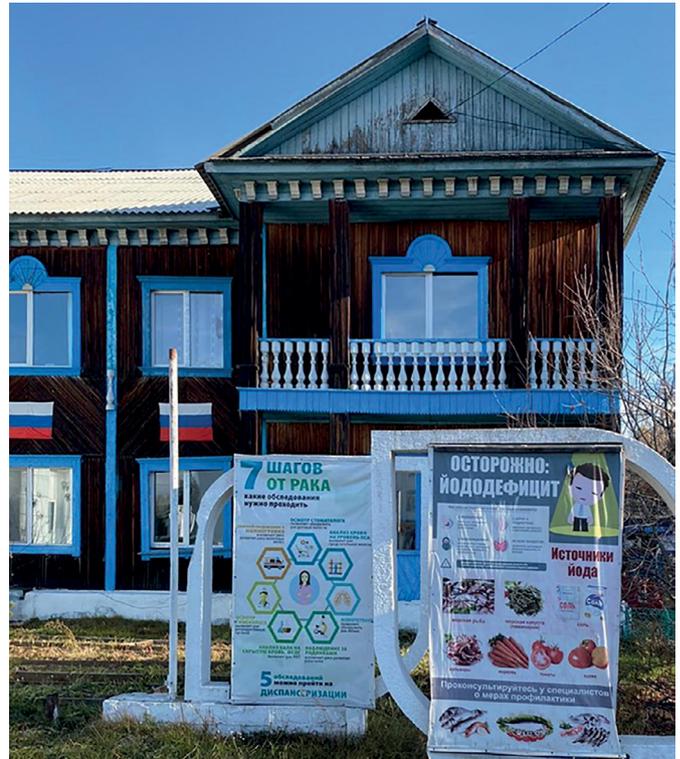


Рисунок 1. Плакат перед поликлиникой в районном центре Республики Тыва (2020 г.) — наглядный пример профилактической работы в регионе на уровне муниципального образования.

## РАЗДЕЛ 5

Эффективная реализация концепции единого профилактического пространства в контексте йодной профилактики возможна как в масштабах субъекта РФ, так и на уровне его отдельных муниципальных образований (городов, районов), за которыми в законодательном порядке формально закреплена возможность получения от органов исполнительной власти полномочий по осуществлению органами местного самоуправления деятельности, способствующей укреплению здоровья человека, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию. Наглядный пример такого подхода демонстрирует Республика Тыва, где йодная профилактика осуществляется на всех уровнях, начиная с муниципального (рис. 1).

Формирование системы общественного здравоохранения, проводимое с учетом условий каждого конкретного региона страны, используя и развивая потенциал различных государственных отраслей и общественных организаций, а не только усилиями медицинских работников внутри сферы здравоохранения, приведет к значимо лучшим результатам в решении вопросов профилактики ЙДЗ.

В качестве одного из примеров межведомственного взаимодействия можно привести изданное в 2016 г. распоряжение Правительства Республики Тыва «Об утверждении межведомственного плана мероприятий по формированию здорового образа жизни у населения Республики Тыва на 2016–2018 годы», согласно которому предприятиям пищевой и перерабатывающей промышленности рекомендовано использовать йодированную соль при производстве молочной продукции и хлебобулочных изделий; управлению Роспотребнадзора и Министерству сельского хозяйства и продовольствия поручено проводить контрольные мероприятия по использованию йодированной

соли при производстве продуктов питания. Данные мероприятия существенно повлияли на обеспеченность населения республики йодом [6, 7].

Не исключено, что реализация этих мер стала причиной позитивных изменений, зафиксированных Росстатом, а именно: за период 2017–2019 гг. общая заболеваемость патологиями ЩЖ в Республике Тыва составила 3361,8 случая на 100 тыс. населения, в том числе на долю заболеваний, связанных с дефицитом йода, приходилось 2811,2 случая. По результатам неонатального скрининга заболеваемость врожденным гипотиреозом составила всего 2 случая на 6989 новорожденных в 2017 г., в 2018–2019 гг. случаев врожденного гипотиреоза зафиксировано не было [4]. В настоящее время основной акцент в регионе сделан на массовой йодной профилактике путем использования йодированной соли в питании населения.

## РАЗДЕЛ 6

Среди путей по осуществлению контроля над неинфекционными заболеваниями в аспекте ИДЗ следует выделить прежде всего разработку комплекса мер различных уровней, синергия которых обеспечит эффективный результат выполнения целевой программы, включающего следующие направления:

- формирование необходимой законодательной базы для реализации целевой программы и организация противозобной службы в субъекте РФ;
- контрольно-медицинские мероприятия (повышение охвата населения профилактическими осмотрами и диспансерным наблюдением, проведение скрининга в группах риска, своевременная профилактика и лечение, мониторинг результатов профилактических мероприятий);
- мероприятия медико-социальной профилактики (повышение информированности граждан о ИДЗ, факторах риска их развития и мерах профилактики; подготовка медицинских и немедицинских работников для работы по программе профилактики ИДЗ в разных возрастных и социальных группах населения);
- мероприятия общественного (социально-гигиенического) уровня, направленные на формирование социальных установок (модели) здорового образа жизни, включающие употребление йодсодержащих продуктов питания, повышение уровня социальной ответственности населения за свое здоровье и мотивации граждан к регулярному прохождению медицинских осмотров посредством информационно-разъяснительной работы.

Принципиально важно отметить, что для достижения успеха в борьбе с ИДЗ и значимых результатов по ликвидации дефицита йода в питании населения в масштабах страны необходима консолидация усилий всех субъектов РФ, в которых будут разработаны профилактические программы с учетом особенностей и условий территории, а также ресурсов региона.

## РАЗДЕЛ 7

Целесообразной представляется **унифицированная целевая программа**, которая позволит охватить профилактическими мероприятиями все слои населения с использованием средств, соответствующих меж-

дународным стандартам. Это, прежде всего, — **массовая профилактика ИДЗ при помощи йодированной соли на постоянной основе**, закрепленной административными решениями (нормативно-правовыми документами), с контролем ее качества и индивидуальная йодная профилактика лекарственными препаратами йодида калия в группах высокого риска развития ИДЗ (дети до 2 лет, беременные и кормящие женщины).

Мониторинг программы по устранению ИДЗ должен включать исследование охвата йодной профилактикой населения (доля семей, употребляющих йодированную соль, в процентах) и медианы экскреции йода с мочой у детей препубертатного возраста, доли (%) новорожденных с уровнем ТТГ выше 5 мкМЕ/л (по данным неонатального скрининга) — не реже 1 раза в 2–3 года. Необходимо систематически осуществлять контроль эффективности профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, с использованием целевых индикаторов: распространенности и заболеваемости диффузными и узловыми формами зоба, осложнений, вызванных ИДЗ, количества новых технологий профилактики, диагностики и лечения ИДЗ и т.д.

Мониторинг проводимых профилактических программ должен проводиться интегрированно с вовлечением таких организаций, как Министерство здравоохранения Российской Федерации (непосредственно или посредством курации профильным федеральным центром — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) и Роспотребнадзора.

По оценке экспертов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, реализация программы профилактики ИДЗ в субъектах РФ приведет к существенному улучшению здоровья населения, а **на каждый 1 рубль, вложенный в программу массовой профилактики ИДЗ, будет получено 9 рублей в виде прироста производства уже в течение первых 3 лет функционирования программы**. Это только поддающийся расчетам ожидаемый экономический эффект от повышения производительности труда, не считая социально-политического и морального эффекта, а также снижения затрат на лечение и реабилитацию.

**Предложен проект типовой региональной целевой программы по профилактике йододефицитных заболеваний на уровне отдельного субъекта РФ [10].**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение эффективного результата выполнения целевой программы по профилактике ИДЗ возможно только при разработке комплекса мер различных уровней, основой которых в итоге станет принятие федерального закона, предусматривающего использование йодированной соли в качестве средства массовой (популярной) йодной профилактики.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России: «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Пер. № AAAA-A20-120011790180-4.

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

**Участие авторов.** Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Беловалова И.М., Мельниченко Г.А. — концепция и дизайн исследования;

Маколина Н.П., Сенюшкина Е.С. — обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Проект Федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода». [Draft Federal Law of Russian Federation «O profilaktike zabolevanij, vyzvannyh deficitom joda». (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programm/health/info>. Ссылка активна на 10.04.2022.
2. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru>
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Конт-Принт»; 2012. — 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, Gerasimov GA. Iododefitsitnye zabolevaniya v Rossijskoi Federatsii: vremya prinyatiya reshenij. Ed. by II Dedov, GA Mel'nichenko. Moscow: ОАО «Konti-Print»; 2012. 232 p. (In Russ.)].
4. Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сенюшкина Е.С., и др. Йоддефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84-93. [Troshina EA, Makolina NP, Senyushkina ES, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Bryansk Region. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):84-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>
5. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., и др. Йоддефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т. 16. — №4. — С. 19-27. [Troshina EA, Senyushkina ES, Makolina NP, et al. Iodine Deficiency Disorders: Current State of the Problem in the Republic of Crimea. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(4):19-27. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>
6. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сенюшкина Е.С., и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60-68. [Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>
7. Нормативный документ. Распоряжение Правительства Республики Тыва от 12.05.2016 № 160-р. [Normativnyi dokument. Rasporyazhenie Pravitel'stva Respubliki Tyva ot 12.05.2016 № 160-r. (In Russ.)].
8. WHO. Urinary iodine concentrations for determining iodine status deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: <http://www.who.int/nutrition/vnmis/indicators/urinaryiodine>
9. Герасимов Г.А., Цуркан Л., Парванта И., Тиммер А. Прогресс в профилактике и устранении йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) в регионе Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) в 2010–2020 годах // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2021. — Т. 17. — №4. — С. 4-16. [Turcan L, Gerasimov GA, Parvanta I, Timmer A. Progress in Iodine Deficiency Disorders (IDD) Control and Elimination in Europe and Central Asia Region (ECAR) in 2010–2020. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(4):4-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12713>
10. Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сенюшкина Е.С., Мельниченко Г.А. Профилактика йоддефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. [Dedov II, Troshina EA, Platonova NM, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>

Рукопись получена: 27.04.2022. Одобрена к публикации: 28.04.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Сенюшкина Евгения Семеновна [Evgeniya S. Senyushkina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; SPIN-код: 4250-5123; e-mail: [EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru](mailto:EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru)

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

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

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

**Маколина Наталья Павловна** [Natalya P. Makolina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; SPIN-код: 7210-9512; e-mail: [makolina.natalia@endocrincentr.ru](mailto:makolina.natalia@endocrincentr.ru)

**Беловалова Ирина Михайловна**, к.м.н. [Irina M. Belovalova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-7641>; SPIN-код: 7158-0658; e-mail: [belovalova.irina@endocrincentr.ru](mailto:belovalova.irina@endocrincentr.ru)

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

### ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сенюшкина Е.С., Мельниченко Г.А. Профилактика йоддефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, Belovalova IM, Senyushkina ES, Melnichenko GA. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>

## РЕГИОНАЛЬНАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА «ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА 202X–202X ГОДЫ» (ПРОЕКТ)



© Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Н.П. Маколина, И.М. Беловалова, Е.С. Сенюшкина\*, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

### REGIONAL TARGET PROGRAM «PREVENTION OF IODINE DEFICIENCY DISEASES FOR 202X-202X» (DRAFT)

© Ekaterina A. Troshina, Nadegda M. Platonova, Natalya P. Makolina, Irina M. Belovalova, Evgeniya S. Senyushkina\*, Galina A. Melnichenko, Ivan I. Dedov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

#### ПРОЕКТ

#### РЕГИОНАЛЬНАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА «ПРОФИЛАКТИКА ЙОДОДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА 202X–202X ГОДЫ» Субъект Российской Федерации (наименование)

#### ПАСПОРТ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ

Наименование Программы	региональная целевая программа «Профилактика йододефицитных заболеваний на 202X–202X годы»
Основание для решения о разработке Программы	<p>Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения”»</p> <p>Постановление Правительства Российской Федерации от 05.10.1999 г. №1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» с изменениями и дополнениями от 11 июля 2020 г., 17 апреля 2021 г.</p> <p>Приказ Минздрава России от 15.01.2020 №8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года»</p> <p>Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 23.07.2008 №45 (ред. от 25.03.2019) «Об утверждении СанПиН 2.4.5.2409-08» (вместе с «СанПиН 2.4.5.2409-08. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы»). Зарегистрировано в Минюсте России 07.08.2008 №12085 (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2020)</p>
Государственный заказчик Программы	<p>Высший исполнительный орган государственной власти субъекта Российской Федерации (наименование)</p> <p>или</p> <p>Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения (наименование)</p>
Основные разработчики Программы	Специалисты Органа исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения (наименование)
Цель Программы	Разработка и обеспечение функционирования системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода, на территории Российской Федерации



Задачи  
Программы

1. Создание специализированной централизованной службы профилактики, диагностики и лечения йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в РФ в виде системы противозобных подразделений (кабинетов, центров), действующих на функциональной основе на базе лечебно-диагностических подразделений «головного» ЛПУ по профилю «эндокринология» субъекта РФ или регионального эндокринологического центра (диспансера, регионального эндокринологического центра).
2. Разработка и внедрение программы мероприятий по профилактике ЙДЗ в каждом муниципалитете субъекта РФ.
3. Усовершенствование статистического наблюдения за заболеваемостью населения болезнями, связанными с йодной недостаточностью, на уровне субъекта РФ.
4. Оснащение кабинетов (центров) профилактики и лечения ЙДЗ современным оборудованием, расходными материалами и лекарственными средствами.
5. Организация подготовки и повышения квалификации медицинского персонала по профилактике и лечению ЙДЗ.
6. Проведение на постоянной основе профилактических мероприятий, направленных на устранение ЙДЗ, и ведение мониторинга их эффективности в соответствии с разработанными стандартами.
7. Проведение научно-исследовательских работ, направленных на создание и внедрение новых методов профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ.
8. Информационное обеспечение населения, медицинских работников соответствующими просветительскими и образовательными материалами по вопросам профилактики, диагностики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода.
9. Способствование насыщению рынка продовольственных товаров субъекта Российской Федерации (наименование) йодированной солью.

**Целевые индикаторы Программы**

1. Охват территории РФ массовой профилактикой ЙДЗ.
  - a. Количество центров (кабинетов) профилактики и лечения ЙДЗ (не менее 2 в каждом субъекте РФ).
  - b. Количество функционирующих региональных сегментов реестра ЙДЗ (1 в каждом субъекте РФ).
  - c. Охват территорий (доля, %) регулярным мониторингом эпидемиологической ситуации и эффективности лечебно-профилактических мероприятий.
2. Уровень оснащенности Центров (кабинетов) по профилактике и лечению ЙДЗ необходимым оборудованием (включая лабораторную технику и расходные материалы) и лекарственными средствами.

**Основные показатели эффективности профилактической программы в субъекте РФ.**

3. Медиана экскреции йода с мочой (мкг/л).
4. Количество домохозяйств, употребляющих йодированную соль (доля, %).
5. Доля (%) неонатальной гипертиреотропиемии (уровень неонатального тиреотропного гормона (ТТГ) выше 5 мМЕ/л).

Целевые  
индикаторы  
и показатели  
Программы**Дополнительные показатели эффективности профилактической программы в субъекте РФ.**

6. Наличие зоба у детей возраста 8–10 лет (доля, %).
7. Показатель заболеваемости врожденным гипотиреозом (на 10 000 новорожденных).
8. Показатели заболеваемости и распространенности ЙДЗ (структура заболеваемости щитовидной железой).
9. Показатель осложнений, вызванных ЙДЗ.
10. Показатель количества хирургических вмешательств по поводу ЙДЗ.
11. Охват индивидуальной йодной профилактикой групп риска развития ЙДЗ (беременные, кормящие, дети до 2 лет), %.
12. Число специалистов, подготовленных для работы по профилактике, диагностике и лечению ЙДЗ.
13. Количество новых технологий (патентов, методик) диагностики и лечения ЙДЗ.
14. Количество научно-практических мероприятий (конференций, семинаров, лекций) по вопросам профилактики и лечения ЙДЗ, проведенных для медицинских работников.
15. Количество подготовленных для населения информационных материалов по проблеме дефицита йода и ЙДЗ для печати (публикации, брошюры, плакаты и пр.) и размещения в сети Интернет; активность работы со СМИ (выступления/передачи на радио и телевидении), различными общественными организациями и обществами.
16. Показатель ожидаемой продолжительности жизни населения, страдающего ЙДЗ.
17. Показатель инвалидизации от ЙДЗ.
18. Показатель продолжительности сроков временной нетрудоспособности лиц с ЙДЗ.

Сроки реализации Программы	202X–202X гг.
Этапы основных мероприятий Программы	<p><b>I этап — 202X год:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. подготовка и проведение скринингового обследования населения с целью определения статуса йодной обеспеченности и оценки эпидемиологической ситуации по ЙДЗ в субъекте Российской Федерации (наименование);</li> <li>2. проведение мероприятий, направленных на осуществление массовой йодной профилактики в субъекте;</li> <li>3. проведение мероприятий групповой профилактики в контингентах повышенного риска (дети, подростки, беременные и кормящие женщины)</li> </ol> <p><b>II этап — 202X–202X гг.</b></p> <p>Реализация долгосрочной программы мероприятий по массовой и групповой профилактике, лечению ЙДЗ в субъекте Российской Федерации (наименование)</p> <p><b>III этап — 202X–202X годы</b></p> <p>Мониторинг результатов реализации Программы — проведение мероприятий по оценке статуса йодной обеспеченности населения и динамики эпидемиологической ситуации по ЙДЗ в субъекте Российской Федерации (наименование)</p>
Перечень основных мероприятий Программы	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Создание централизованной службы профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ в субъекте в виде организации региональных центров (кабинетов), действующих на функциональной основе на базе лечебно-диагностических подразделений «головного» ЛПУ по профилю «эндокринология» субъекта РФ или регионального эндокринологического центра (диспансера).</li> <li>2. Оснащение центров (кабинетов) профилактики и лечения ЙДЗ современным оборудованием, расходными материалами и лекарственными средствами.</li> <li>3. Проведение на постоянной основе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на устранение ЙДЗ в субъекте РФ, и ведение мониторинга их эффективности в соответствии с разработанными стандартами.</li> <li>4. Создание и обеспечение ведения регионального реестра ЙДЗ.</li> <li>5. Организация и проведение среди населения субъекта (наименование) широкой разъяснительной работы по вопросам профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, с использованием средств массовой информации.</li> <li>6. Организация подготовки и повышения квалификации медицинского персонала центров по профилактике и лечению ЙДЗ.</li> <li>7. Проведение научно-исследовательских работ, направленных на создание и внедрение новых методов профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ.</li> <li>8. Обеспечение насыщения рынка продовольственных товаров пищевой йодированной солью, использование ее в пищевой промышленности.</li> <li>9. Информационное обеспечение населения, медицинских работников, врачей-специалистов соответствующими просветительскими и образовательными материалами по вопросам профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ.</li> </ol>
Исполнители Программы и основных мероприятий	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения (наименование).</li> <li>2. Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере образования (наименование).</li> <li>3. Территориальный орган санитарно-эпидемиологического надзора (наименование).</li> <li>4. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования (наименование).</li> <li>5. Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере сельского хозяйства и продовольствия (наименование).</li> <li>6. Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере связи и массовых коммуникаций (наименование).</li> </ol>

	Общее финансирование на реализацию Программы 202X–202X гг.: тыс. руб.
Объем и источники финансирования	Источники.
	1. Бюджет регионального уровня (бюджет субъекта Российской Федерации (наименование)).
	2. Средства ОМС. 3. Средства внебюджетных фондов.
Распределение финансирования Программы по годам	202X г.: тыс. руб.
	Финансовые средства ежегодно уточняются в пределах имеющихся финансовых ресурсов.
	Принятие и реализация региональных целевых программ на территории субъекта РФ позволят обеспечить население высококвалифицированной медицинской помощью, направленной на профилактику, раннюю диагностику и лечение ЙДЗ.
	В результате этого станет возможным:
Ожидаемые конечные результаты реализации Программы	➤ полностью ликвидировать синдром врожденной йодной недостаточности (эндемический кретинизм);
	➤ увеличить продолжительность жизни населения, страдающего ЙДЗ, на 10–15 лет;
	➤ сократить средний срок стационарного лечения пациентов с патологией щитовидной железы в 2–3 раза;
	➤ снизить инвалидизацию, связанную с ЙДЗ, на 30–40%;
	➤ снизить количество хирургических вмешательств по поводу йододефицитных тиреопатий на 30%;
	➤ уменьшить заболеваемость йододефицитными тиреопатиями (заболевания щитовидной железы) на 80%;
	➤ снизить количество женского бесплодия, связанного с дефицитом йода, на 50–80%;
	➤ уменьшить число осложнений у женщин, вызванных ЙДЗ во время беременности и в послеродовом периоде, на 20%, а также в раннем постнатальном периоде у новорожденных на 50%;
	➤ уменьшить внутриутробную смертность за счет ранней диагностики гестационного гипотиреоза на 25%;
	➤ своевременное выявление врожденного гипотиреоза позволит снизить инвалидизацию у детей на 100%.
Контроль исполнения программы	Система организации контроля за исполнением Программы включает исполнителей основных мероприятий в порядке, установленном для контроля за реализацией региональных целевых программ.

## 1. СОДЕРЖАНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ.

### 1.1. Основные понятия, используемые в настоящей целевой программе.

Для целей настоящей целевой программы используются следующие основные понятия:

- заболевания, вызванные дефицитом йода, — йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — возникающие в связи с недостаточным поступлением йода в организм, вызывающие нарушения деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном

изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма;

- зоб — увеличение щитовидной железы;
- профилактика заболеваний, вызванных дефицитом йода, — комплекс мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, вызванных дефицитом йода, их раннее выявление, выявление причин и условий их возникновения и развития;
- йодированная пищевая соль — пищевая соль, обогащенная йодатом калия.

## 1.2. Обоснование необходимости решения проблемы йододефицитных заболеваний.

Региональная целевая программа «Профилактика йододефицитных заболеваний на 202X–202X годы» разработана в рамках исполнения Постановления Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие здравоохранения”», Постановления Правительства Российской Федерации от 05.10.1999. №1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» (с изменениями и дополнениями), Приказа Минздрава России от 15.01.2020 №8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года», Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 23.07.2008 №45 (ред. от 25.03.2019, с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2020) «Об утверждении СанПиН 2.4.5.2409-08» («Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы»).

К ЙДЗ относят все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате дефицита йода (ЙД) в питании, которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода.

ЙДЗ относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний во всем мире, представляя собой глобальную угрозу здоровью людей, требующую значительных ресурсов системы здравоохранения на их лечение.

Самым распространенным проявлением ЙДЗ является эндемический (диффузный нетоксический) зоб, являющийся предрасполагающим фактором для развития различных узловых форм заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Существует четкая зависимость между низким содержанием йода в пище и воде и развитием зоба у населения, а при поступлении йода в достаточном количестве наблюдается значительное уменьшение распространенности зоба.

Спектр йододефицитной патологии обширен и не ограничивается только заболеваниями ЩЖ. Дефицит йода оказывает неблагоприятное воздействие на рост и развитие организма еще во внутриутробном периоде, что проявляется нарушением формирования и развития ЦНС плода, прежде всего — головного мозга, с ограничением когнитивных и функциональных параметров развития у детей вплоть до выраженных форм умственной отсталости, повышенной частотой врожденных пороков развития и невынашивания беременности. Согласно заключению ВОЗ, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить.

С начала 1970-х годов мероприятиям по профилактике ЙДЗ не уделялось достаточного внимания, что обусловило увеличение степени тяжести йодного дефицита и значительный рост заболеваемости. В 1990–2006 гг. сотрудниками ЭНЦ РАМН (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава

России) были проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования, результаты которых показали, что в Российской Федерации практически нет регионов, где население не подвергалось бы риску развития ЙДЗ, а реальное потребление йода в 2–3 раза ниже рекомендуемого уровня. Данные ранее проведенных исследований подтверждаются результатами эпидемиологических исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выборочно выполняемых в регионах РФ, и свидетельствуют о недостаточном уровне йодной обеспеченности населения в условиях отсутствия массовой йодной профилактики: распространенность эндемического зоба у детей составляет в среднем 15–25%, а в некоторых регионах — до 40%.

Таким образом, эндемический зоб и другие ЙДЗ представляют собой актуальную медико-социальную проблему, которая может быть решена путем проведения адекватной йодной профилактики: популяционной (массовой) и индивидуальной.

За последние два десятилетия в мире был достигнут значительный прогресс в устранении нарушений, связанных с дефицитом йода. С 1990 по 2017 гг. число стран, имеющих дефицит йода в питании населения, сократилось с 113 до 20. Этот прогресс был обусловлен прежде всего расширенным внедрением программ йодирования соли.

Наиболее эффективным и безопасным методом решения проблемы дефицита йода в популяции (массовая профилактика) является йодирование пищевой поваренной соли, производимое путем добавления к обычной соли йодата калия (стандарт в России с 1998 г.). Йодирование соли является самой экономичной и устойчивой стратегией обеспечения оптимального потребления йода с питанием у всех групп населения.

Групповая йодная профилактика осуществляется в определенных группах населения повышенного риска развития ЙДЗ (беременные, кормящие матери, дети до 2 лет) с использованием препаратов йодида калия.

Необходимым мероприятием по продвижению знаний о проблеме йодного дефицита и методах его профилактики является широкомасштабная санитарно-просветительная и разъяснительная работа среди населения с использованием средств массовой информации.

## 1.3. Основные цели и задачи Программы.

Основная цель Программы — разработка и обеспечение функционирования системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода на территории субъекта Российской Федерации.

Основные задачи Программы.

1. Создание регионального центра (кабинета) профилактики и лечения ЙДЗ как одного из структурных подразделений системы специализированной централизованной службы профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ, действующего на функциональной основе на базе лечебно-диагностического подразделения «головного» ЛПУ по профилю «эндокринология» субъекта РФ или регионального эндокринологического центра (диспансера).

2. Проведение системных контрольно-эпидемиологических исследований с целью оценки уровня дефицита йода в питании населения и распространенности ЙДЗ в субъекте РФ (наименование).
3. Проведение на постоянной основе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на устранение ЙДЗ в субъекте РФ, и ведение мониторинга их эффективности в соответствии с разработанными стандартами.
4. Создание и регулярное ведение реестра по ЙДЗ в субъекте РФ.
5. Оснащение центров (кабинетов) профилактики и лечения ЙДЗ современным оборудованием, расходными материалами и лекарственными средствами.
6. Организация подготовки и повышения квалификации медицинского персонала центров (кабинетов) по профилактике и лечению ЙДЗ.
7. Проведение научно-исследовательских работ, направленных на создание и внедрение новых методов профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ.
8. Информационное обеспечение населения, медицинских работников соответствующими просветительскими и образовательными материалами по вопросам профилактики, диагностики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода.
9. Способствование насыщению рынка субъекта Российской Федерации (наименование) йодированной солью и использованию ее в пищевой промышленности.

## 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ.

### 2.1. Определение эпидемиологии ЙДЗ.

Для определения распространенности ЙДЗ в субъекте РФ (наименование) необходимо проведение эпидемиологических исследований кластерным методом среди групп риска:

- детей препубертатного возраста (8–10 лет) с определением уровня экскреции йода с мочой (основной критерий) и распространенности зоба по данным ультразвукового обследования (дополнительный критерий);
- беременных женщин с определением уровня экскреции йода в моче и уровня содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови. Изучение обеспеченности питания йодом и тиреоидного статуса беременных обоснованно, поскольку есть вероятность того, что потребление йода у этой группы населения может быть недостаточным даже в тех случаях, когда оно является адекватным среди всего населения в целом.

### 2.2. Создание/совершенствование противозобных центров (кабинетов).

Создание регионального центра (кабинета) профилактики и лечения ЙДЗ (как одного из структурных подразделений системы специализированной эндокринологической службы), профилактики, диагностики и лечения ЙДЗ необходимо для диспансерного наблюдения и лечения лиц с заболеваниями щитовидной железы, мониторинга профилактики ЙДЗ и результатов реализации Программы на уровне субъекта РФ.

### 2.3. Организация системы профилактики ЙДЗ и их осложнений.

Предусматривает создание оптимальной модели профилактики ЙДЗ с использованием йодированной соли, лекарственных средств с вовлечением различных региональных ресурсов всех уровней, включая:

- организацию системы снабжения населения йодированной солью;
- производство на предприятиях пищевой промышленности субъекта РФ (наименование) продуктов питания, содержащих йодированную соль (в первую очередь хлебобулочных);
- организацию снабжения лекарственными препаратами профилактического и лечебного назначения для проведения групповой йодной профилактики;
- раннее выявление и эффективное лечение больных, особенно среди детского населения и групп высокого риска развития ЙДЗ субъекта РФ (наименование);
- проведение системного мониторинга за эффективностью программы профилактики.

### 2.4. Обеспечение эффективного лечения лиц с ЙДЗ.

Реализация этого направления подразумевает гарантированное обеспечение и прогнозирование потребности лиц, больных ЙДЗ, препаратами йодида калия и гормонов щитовидной железы с целью лечения в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и современными клиническими рекомендациями.

### 2.5. Обеспечение производства продуктов питания, содержащих йодированную соль.

Предусматривает принятие административных решений по организации производства пищевой продукции с использованием в рецептуре йодированной соли и реализации йодированной соли предприятиями производственной торговли на территории субъекта РФ (наименование).

## 3. СИСТЕМА ПРОГРАММНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

Программой предусмотрен план мероприятий по ее реализации (приложение №1).

### 3.1. Гарантированное обеспечение населения субъекта РФ (наименование) препаратами для профилактики и лечения ЙДЗ.

Для гарантированного обеспечения населения групп риска и больных ЙДЗ препаратами для профилактики и лечения ЙДЗ, прогнозирования объемов закупок и оптимизации затрат бюджетов всех уровней необходимо:

- организовать централизованные закупки препаратов для профилактики и лечения ЙДЗ в соответствии с перечнем (приложение №X);
- осуществлять распределение закупленных медикаментов централизованно по территориям субъекта РФ (наименование) в соответствии с численностью групп риска и больных ЙДЗ.

### 3.2. Организация профилактики и лечения ЙДЗ субъекта РФ.

С целью создания, развития и совершенствования противозобной службы субъекта РФ необходимо

организовать на базе ЛПУ (наименование) региональный центр профилактики и лечения ЙДЗ (противозобный центр или кабинет).

Задачи регионального центра профилактики и лечения ЙДЗ субъекта РФ:

- обеспечение информационно-методической базой эпидемиологических исследований на территории субъекта РФ: совместно с главным внештатным специалистом-эндокринологом субъекта РФ, медицинскими и научными организациями субъекта РФ разрабатывает методику проведения эпидемиологических исследований на территории субъекта РФ;
- осуществление организационно-методического сопровождения контрольно-эпидемиологических мероприятий на территории субъекта РФ для получения репрезентативных и точных данных скрининговых исследований;
- координация деятельности медицинских организаций субъекта РФ по проведению скрининговых исследований для определения эпидемиологии ЙДЗ;
- осуществление сбора и анализа данных для определения численности групп риска в субъекте РФ (с распределением по территориально-административным образованиям) для проведения групповой профилактики ЙДЗ;
- ведение регионального реестра ЙДЗ и обеспечение регулярного внесения (обновления) данных с целью получения актуальных сведений по эпидемиологической ситуации и ее динамике, показателей результатов реализации программы, а также достоверных данных по потребности в обеспечении лекарственными препаратами для профилактики и лечения ЙДЗ;
- проведение мониторинга результатов реализации программы с целью дальнейшего анализа и подготовки предложений;
- взаимодействие с профильным федеральным центром по вопросам организации и проведения эпидемиологических исследований, реализации программы профилактики ЙДЗ и мониторинга ее эффективности, а также предоставления данных регионального реестра ЙДЗ;
- оказание консультативной и организационно-методической помощи медицинским организациям субъекта РФ (наименование) по вопросам профилактики и лечения ЙДЗ, особенно по вопросам ведения пациентов с тяжелыми формами заболеваний, в том числе в дистанционном формате посредством использования современных телемедицинских технологий;
- оказание амбулаторной консультативно-диагностической помощи больным ЙДЗ, в том числе в дистанционном формате посредством использования современных телемедицинских технологий;
- совместно с главным внештатным специалистом-эндокринологом субъекта РФ, медицинскими и научными организациями субъекта РФ разработка образовательных программ и проведение обучения медицинского персонала по вопросам диагностики, профилактики и лечения ЙДЗ;
- разработка программ по санитарно-просветительной работе среди населения по проблеме дефицита йода в питании, вопросам профилактики развития ЙДЗ;

- при взаимодействии со СМИ, общественными организациями и профессиональными некоммерческими ассоциациями и обществами организация и проведение для населения информационно-коммуникативных мероприятий по проблеме дефицита йода в питании, вопросам профилактики развития ЙДЗ.

Для выполнения указанных задач необходимо:

- оснастить центр (кабинет) профилактики и лечения ЙДЗ оборудованием и штатным составом (приложение №X);
- дооснастить лаборатории ЛПУ (наименование) оборудованием и расходными материалами для достоверного исследования количественного содержания йода в биологических материалах (приложение №X) ЛИБО организация взаимодействия с ресурсной йодной лабораторией НМИЦ эндокринологии Минздрава России;
- предусмотреть необходимое материально-техническое оборудование противозобного кабинета (центра) и разработку образовательных программ для проведения обучающих циклов по ЙДЗ с целью повышения квалификации врачей (в том числе с возможностью работы в дистанционном формате посредством использования современных телемедицинских технологий) (приложение №X).

### 3.3. Освещение проблемы йододефицитных заболеваний в средствах массовой информации.

Для повышения информированности населения о проблеме дефицита йода в питании и мерах по профилактике ЙДЗ необходимо проводить санитарно-просветительную и широкомасштабную информационно-разъяснительную работу среди населения субъекта РФ (наименование) через средства массовой информации (телевидение, радио, пресса, сеть Интернет), уделяя особое внимание методам йодной профилактики с регулярным использованием в питании йодированной соли.

### 3.4. Совершенствование системы гигиенического мониторинга.

Для осуществления контроля за реализацией Программы в субъекте РФ (наименование), ее эффективностью необходимо создание постоянно действующего гигиенического мониторинга.

Мониторинг эффективности профилактических программ осуществляется путем организации непрерывной оценки обеспеченности населения йодом. Критериями эффективности программ массовой йодной профилактики (на основании рекомендаций ВОЗ и ЮНИСЕФ) являются:

- значение медианной концентрации йода в моче;
- доля домохозяйств, использующих в питании йодированную соль;
- данные неонатального скрининга ТТГ;
- распространенность эндемического зоба у детей младшего школьного возраста (8–10 лет) (дополнительно).

Основным эпидемиологическим показателем, характеризующим обеспеченность йодом жителей региона, является медианная концентрация йода в моче (медиана йодурии, МКЙ). Медиана йодурии —

высокочувствительный показатель, быстро реагирующий на изменения в уровне потребления йода, имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ЙДЗ. Выбор репрезентативной группы (включает детей допубертатного возраста 8–10 лет) для оценки йодной обеспеченности в популяции осуществляется кластерным методом, что является наиболее эффективным и обоснованным с практической точки зрения.

Целесообразно изучить охват йодированной солью на уровне домохозяйств или обеспеченность питания населения йодом на уровне отдельных географических территорий (районов) и социально-экономических групп.

Результаты неонатального скрининга на гипотиреоз используются в оценке распространенности и степени тяжести ЙДЗ. На основании этих результатов можно предположить наличие в данной среде факторов, влияющих на щитовидную железу, а именно обеспеченность йодом. У новорожденных ТТГ находится в обратной зависимости с уровнем йодурии. Дефицит йода у матери — самая частая причина повышения уровня ТТГ у новорожденных в йододефицитных районах. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. определила критерии неонатальной гипертиреотропиемии для регионов с легким, умеренным и тяжелым йодным дефицитом. Согласно рекомендациям, для территорий с благополучным йодным обеспечением уровень неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л определяется не более чем у 3% новорожденных, в регионах с легким йодным дефицитом этот показатель составляет 3–19,9%, с умеренным — 20–39,9%. Показатель неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л для оценки йододефицита имеет и финансовые преимущества, ведь он охватывает всех новорожденных на данной территории и не требует дополнительных исследований.

Дополнительным показателем является распространенность зоба у детей — эпидемиологический показатель состояния йодного дефицита, который в большей степени отражает результаты долгосрочных профилактических мероприятий (а не текущую ситуацию).

#### 4. РЕСУРСЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ.

Программа реализуется за счет средств бюджета субъекта РФ (наименование) и средств территориального фонда обязательного медицинского страхования.

Общий объем финансирования мероприятий и его распределение по годам реализации программы, включая скрининговые исследования, улучшение диагностической базы, обеспечение лекарственными препаратами, указаны в приложении №Х.

Финансовые средства на реализацию Программы ежегодно уточняются в установленном порядке.

#### 5. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ.

Выделенные бюджетные средства для реализации мероприятий Программы распределяются заказчиком на конкурсной основе посредством заключения государственных контрактов (договоров).

Заказчик при необходимости может обращаться в администрацию субъекта РФ (наименование) и территориальный фонд обязательного медицинского страхования с запросом о выделении дополнительных средств.

#### 6. ОРГАНИЗАЦИЯ УПРАВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЬ ЗА ХОДОМ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ.

Контроль за выполнением Программы осуществляется заказчиком (Орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения (наименование)) совместно с территориальным органом санитарно-эпидемиологического надзора субъекта Российской Федерации (наименование).

#### 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ.

Эффективность реализации Программы оценивается исходя из показателей эффективности проведения профилактических мероприятий и лечения больных ЙДЗ:

- повышение йодной обеспеченности населения по результатам скрининговых исследований экскреции йода с мочой у населения через 6 мес от начала реализации Программы и в дальнейшем ежегодно;
- снижение распространенности зоба у детей препубертатного возраста и поддержание устойчивой динамики приближения к спорадическим значениям через 5 лет реализации Программы;
- снижение уровня неонатальной гипертиреотропиемии и поддержание устойчивой динамики приближения к целевым значениям, характерным для территорий с благополучным йодным обеспечением (уровень неонатального ТТГ выше 5 мкМЕ/л определяется не более чем у 3% новорожденных) через 5 лет реализации Программы;
- снижение заболеваемости врожденным гипотиреозом до 1 на 10 000 новорожденных через 5 лет реализации Программы;
- повышение доли домохозяйств, регулярно использующих в питании йодированную соль (через 3 года реализации программы и далее ежегодно).

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», рег. № АААА-А20-120011790180-4.

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

**Участие авторов.** Трошина Е.А., Платонова Н.М., Беловалова И.М., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. — концепция и дизайн исследования; Маколина Н.П., Сенюшкина Е.С. — обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Дедов И.И. — системное научно-методологическое и практическое руководство на всех этапах создания проекта программы. 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.

Рукопись получена: 27.04.2022. Одобрена к публикации: 28.04.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Сенюшкина Евгения Семеновна [Evgeniya S. Senyushkina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; SPIN-код: 4250-5123; e-mail: [EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru](mailto:EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru)

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

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

**Маколина Наталья Павловна** [Natalya P. Makolina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; SPIN-код: 7210-9512; e-mail: [makolina.natalia@endocrincentr.ru](mailto:makolina.natalia@endocrincentr.ru)

**Беловалова Ирина Михайловна**, к.м.н. [Irina M. Belovalova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9954-7641>; SPIN-код: 7158-0658; e-mail: [belovalova.irina@endocrincentr.ru](mailto:belovalova.irina@endocrincentr.ru)

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

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сенюшкина Е.С., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Региональная целевая программа «Профилактика йододефицитных заболеваний на 202X–202X годы» (Проект) // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 21-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13120>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, Belovalova IM, Senyushkina ES, Melnichenko GA, Dedov II. Regional target program «Prevention of iodine deficiency diseases for 202X-202X» (Draft). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):21-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13120>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: АНАЛИЗ ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЗА ПЕРИОД 2009–2019 ГГ.



© С.В. Якубовский<sup>1\*</sup>, Г.Г. Кондратенко<sup>1</sup>, О.Б. Салко<sup>2</sup>, Е.И. Кузьменкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** В настоящее время Республика Беларусь (РБ) относится к странам с адекватной йодной обеспеченностью, что позволило снизить заболеваемость нетоксическим зобом и врожденным гипотиреозом. Однако даже незначительное изменение потребления йода разнонаправленно меняет характер наблюдаемой тиреоидной патологии. Помимо йододефицита, в этиопатогенезе заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) значимую роль играют и другие условия окружающей среды, а также генетические факторы.

**ЦЕЛЬ.** Проанализировать динамику основных эпидемиологических показателей доброкачественных заболеваний ЩЖ с 2009 по 2019 гг. у взрослого населения РБ, используя данные официальной государственной статистики.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Изучены показатели заболеваемости и распространенности доброкачественных заболеваний ЩЖ на основании государственных статистических данных за 2009–2019 гг. Для анализа динамики изучаемых показателей использован регрессионный анализ с построением линейных и полиномиальных моделей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены снижение заболеваемости и распространенности диффузного эутиреоидного зоба и рост заболеваемости и распространенности узлового эутиреоидного зоба, тиреоидита, приобретенного гипотиреоза, болезни Грейвса, а также заболеваемости узловым токсическим зобом.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о росте распространенности большинства изученных нозологических форм, несмотря на адекватную йодную обеспеченность. Вышеуказанное обосновывает необходимость дальнейшего изучения причин возникновения выявленных тенденций, а также целесообразность разработки новых методов диагностики и лечения тиреоидной патологии.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:* щитовидная железа; эпидемиология; зоб; гипотиреоз; тиреотоксикоз; тиреоидит.

## EPIDEMIOLOGY OF BENIGN THYROID DISORDERS IN THE ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS: ANALYSIS OF NATIONWIDE STATISTICS 2009 TO 2019

© Siarhei U. Yakubouski<sup>1\*</sup>, Henadz H. Kandratsenka<sup>1</sup>, Olga B. Salko<sup>2</sup>, Elena I. Kuz'menkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican center for medical rehabilitation and balne treatment, Minsk, Republic of Belarus

**BACKGROUND.** Nowadays, the Republic of Belarus belongs to the countries with sufficient iodine supply, which made it possible to reduce the incidence of non-toxic goiter and congenital hypothyroidism. However, even a slight change in iodine consumption influences the pattern of thyroid diseases. In addition to iodine deficiency, other environmental conditions, as well as genetic factors, play a significant role in the etiology of thyroid diseases.

**AIM.** To analyze the dynamics of the main epidemiological indicators of benign thyroid diseases from 2009 to 2019 in the adult population of the Republic of Belarus, using the data of official state statistics.

**MATERIALS AND METHODS.** The indicators of the incidence and prevalence of benign thyroid diseases were studied on the basis of state statistics for 2009–2019. To analyze the dynamics of the studied indicators, regression analysis was used with the construction of linear and polynomial models.

**RESULTS.** A decrease in the incidence and prevalence of diffuse euthyroid goiter and an increase in the incidence and prevalence of nodular euthyroid goiter, thyroiditis, acquired hypothyroidism, Graves' disease, as well as the incidence of nodular toxic goiter were revealed.

**CONCLUSION.** Obtained data indicate, that there is an increase in the prevalence of most of the studied thyroid diseases, despite the adequate iodine supply. The above justifies the need for further study of the causes of the identified trends, as well as the necessity of developing new methods of diagnosis and treatment of thyroid diseases.

*KEYWORDS:* thyroid; epidemiology; goiter; hypothyroidism; thyrotoxicosis; thyroiditis.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время патология щитовидной железы (ЩЖ), наряду с сахарным диабетом, занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости в структуре эндокринных заболеваний [1]. Спектр заболеваний ЩЖ чрезвычайно широк и варьирует от минимальных структурных изменений, не влияющих на жизнь пациентов, до существенных функциональных и морфологических расстройств, снижающих качество, а в ряде случаев и длительность жизни пациентов.

Возникновение заболеваний ЩЖ объясняется множеством факторов, как эндогенных, так и экзогенных. К наиболее изученным факторам окружающей среды относится потребление йода [2, 3].

Длительный йодный дефицит приводит к формированию таких йододефицитных заболеваний, как диффузный и узловой/многоузловой зоб, тиреотоксикоз на фоне узловой патологии ЩЖ, врожденный гипотиреоз, умственная и физическая отсталость детей, кретинизм, невынашивание беременности; существенно увеличивается риск возникновения радиационно-индуцированного рака ЩЖ в случае атомных аварий. Для территорий с достаточным или избыточным потреблением йода в большей степени характерно развитие аутоиммунной патологии ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса), а также диффузного зоба при избытке йода [3].

Исторически территория Республики Беларусь (РБ) являлась йододефицитной территорией. После внедрения в 2000 г. программы по ликвидации йодного дефицита, проводимой в соответствии с постановлением Главного санитарного врача №11 от 21.03.2000 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода», и одноименным Постановлением Совета Министров №484 от 06.04.2001, а также Законом Республики Беларусь «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека» от 29.06.2003, РБ относится к странам с адекватной йодной обеспеченностью, что было ранее неоднократно продемонстрировано в ходе ряда исследований, оценивавших концентрацию йода в моче у репрезентативных групп населения [4, 5]. Ликвидация йодного дефицита позволила снизить заболеваемость нетоксическим зобом и врожденным гипотиреозом [6].

Однако даже незначительное увеличение потребления йода в ранее йододефицитных популяциях разнонаправленно меняет характер наблюдаемой тиреоидной патологии [3]. С одной стороны, снижается заболеваемость диффузным и узловым зобом, врожденным гипотиреозом и иными йододефицитными заболеваниями и растет заболеваемость аутоиммунной патологией ЩЖ. С другой стороны, ряд изменений структуры и функции ЩЖ сохраняются, несмотря на увеличение потребления йода, что отражает не только текущий, но и предшествующий статус йодной обеспеченности (эффект «йодной памяти») [7].

Таким образом, при изучении эпидемиологии заболеваний ЩЖ необходимо принимать во внимание не только текущую йодную обеспеченность, но и историю потребления йода в конкретной популяции. Помимо этого,

значительную роль играют и другие условия окружающей среды (уровень обеспеченности иными микроэлементами, воздействие ионизирующей радиации и т.д.), а также генетические факторы [3, 6].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать динамику основных эпидемиологических показателей доброкачественных заболеваний ЩЖ с 2009 по 2019 г. у взрослого населения РБ, используя данные официальной государственной статистики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании статистических данных Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» за 2009–2020 гг. изучены показатели заболеваемости (отношение абсолютного числа случаев впервые выявленного заболевания к численности населения, умноженное на 100 000 человек), кумулятивной заболеваемости (отношение абсолютного числа случаев впервые выявленного заболевания, возникших за определенный период времени, к численности населения, умноженное на 100 000 человек в начале этого периода времени) и распространенности (отношение абсолютного числа случаев заболевания к численности населения, умноженное на 100 000 человек) доброкачественных заболеваний ЩЖ у взрослого населения РБ.

Заболевания были разделены по группам в соответствии с используемой в статистической отчетности структурой, базирующейся на международной классификации болезней 10-го пересмотра: приобретенный гипотиреоз (E02–03), нетоксический диффузный зоб (E04.0), нетоксический одноузловой и многоузловой зоб (E04.1–E04.2), тиреотоксикоз (гипертиреоз) с токсическим одноузловым и многоузловым зобом (E05.1–E05.2), тиреоидит (E06), тиреотоксикоз с диффузным зобом (E05.0)

В ходе выполнения работы было выявлено, что 2020 г. характеризовался нетипичными изменениями в показателях заболеваемости и распространенности ряда нозологий, что может быть объяснено возникновением пандемии SARS-CoV-2. В связи с этим данные за 2020 г. были исключены из анализа.

Для анализа динамики изучаемых показателей использован регрессионный анализ с построением линейных и полиномиальных моделей. Выбор типа модели основывался на показателе коэффициента детерминации  $R^2$ , отражающем соответствие аппроксимирующей кривой исходным данным. Для линейной регрессии рассчитывался угол наклона линии регрессии (коэффициент регрессии  $b$ ), позволяющий количественно отразить динамику процесса. Для оценки статистической значимости угла наклона применялся  $t$ -критерий Стьюдента: наличие динамики считалось статистически значимым при  $p < 0,05$  [8]. Обработка данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 (построение линейных и полиномиальных моделей, коэффициент детерминации) и STATISTICA 10 (коэффициент регрессии  $b$ ,  $t$ -критерий Стьюдента).

## ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РБ (протокол №4 от 01 ноября 2021 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Зоб и узлы щитовидной железы

Наиболее частыми патологиями ЩЖ являются диффузный и узловой/многоузловой зоб; их распространенность в значительной степени определяется содержанием йода в окружающей среде, поэтому эти заболевания традиционно используются для оценки йодной обеспеченности [9].

Взаимосвязь между потреблением йода и риском развития диффузного зоба имеет форму U-образной кривой: и недостаток, и избыток йода сопровождаются ростом заболеваемости диффузным зобом. Риск возникновения узлового зоба увеличивается при недостатке йода [3]. В частности, в ходе проспективного исследования, проведенного в трех провинциях Китая с различной йодной обеспеченностью (недостаточной — медианная концентрация йода в моче 88 мкг/л, достаточной — 214 мкг/л и избыточной — 634 мкг/л), было установлено, что кумулятивная заболеваемость за 5-летний период диффузным зобом составила 7100, 4400 и 6900 случаев, а узловым зобом — 5000, 2400 и 800 случаев на 100 тыс. населения соответственно [10].

Было изучено влияние нормализации йодной обеспеченности на динамику показателей заболеваемости диффузным и узловым зобом. В Дании через 4 года после внедрения программы йодирования соли в йододефицитных регионах было отмечено уменьшение среднего объема ЩЖ [11], а через 11 лет — уменьшение распространенности узлового зоба в сопоставимых возрастных группах, несмотря на сохранение распространенности узлового (5100 случаев на 100 000 населения) и рост распространенности многоузлового зоба (13 800 случаев на 100 000 населения), который наблюдался в регио-

не с предшествующим дефицитом йода средней тяжести [12]. В исследовании, выполненном по результатам ликвидации йодного дефицита в Италии, было установлено, что распространенность зоба снизилась прежде всего за счет диффузного зоба (с 34 000 до 10 300 случаев на 100 000 населения), в то время как распространенность узлового зоба снизилась с 11 300 до 3800 случаев на 100 000 населения только у лиц младше 35 лет; у лиц старше 35 лет она не изменилась [13].

Таким образом, коррекция йодной недостаточности у взрослого населения, независимо от тяжести, уменьшает средний размер ЩЖ и распространенность диффузного зоба во всех возрастных группах в течение нескольких лет. Что касается узлового зоба, восполнение йодного дефицита уменьшает риск возникновения узлов ЩЖ у молодых лиц, но не влияет на распространенность узлового зоба у лиц старших возрастных групп.

На территории РБ первичная заболеваемость диффузным эутиреоидным зобом снизилась у взрослых с 37,4 на 100 000 населения в 2009 г. до 26,2 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 1). Проведенный анализ показал статистически значимое снижение заболеваемости указанной патологией:  $b=-0,748$  при  $p=0,020$ ;  $R^2=0,469$ . Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 314,35 на 100 000 населения.

Распространенность зоба за этот же период времени статистически значимо снизилась с 423,6 до 196,8 на 100 000 населения ( $b=-20,8$  при  $p=0,000004$ ;  $R^2=0,916$ ) (рис. 2).

Первичная заболеваемость узловым эутиреоидным зобом выросла у взрослых с 101,8 на 100 000 населения в 2009 г. до 168,4 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 3). Установлен статистически значимый рост заболеваемости указанной патологией:  $b=6,4$  при  $p=0,000003$ ;  $R^2=0,923$ . Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 1370,96 на 100 000 населения.

Распространенность узлового эутиреоидного зоба за этот же период времени выросла с 1197,9 до 1756,3 на 100 000 населения (рис. 4). Выявлен статистически значимый рост распространенности указанной патологии:  $b=55,0$  при  $p=0,000000005$ ;  $R^2=0,981$ .

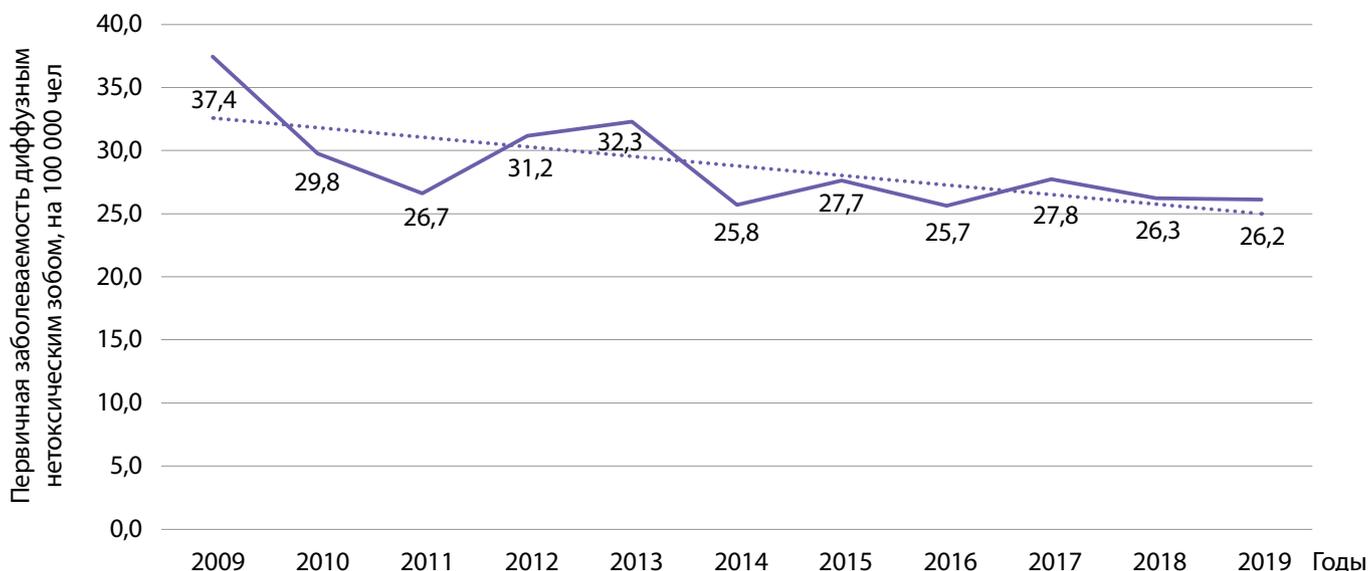


Рисунок 1. Динамика заболеваемости диффузным нетоксическим зобом на 100 000 человек.

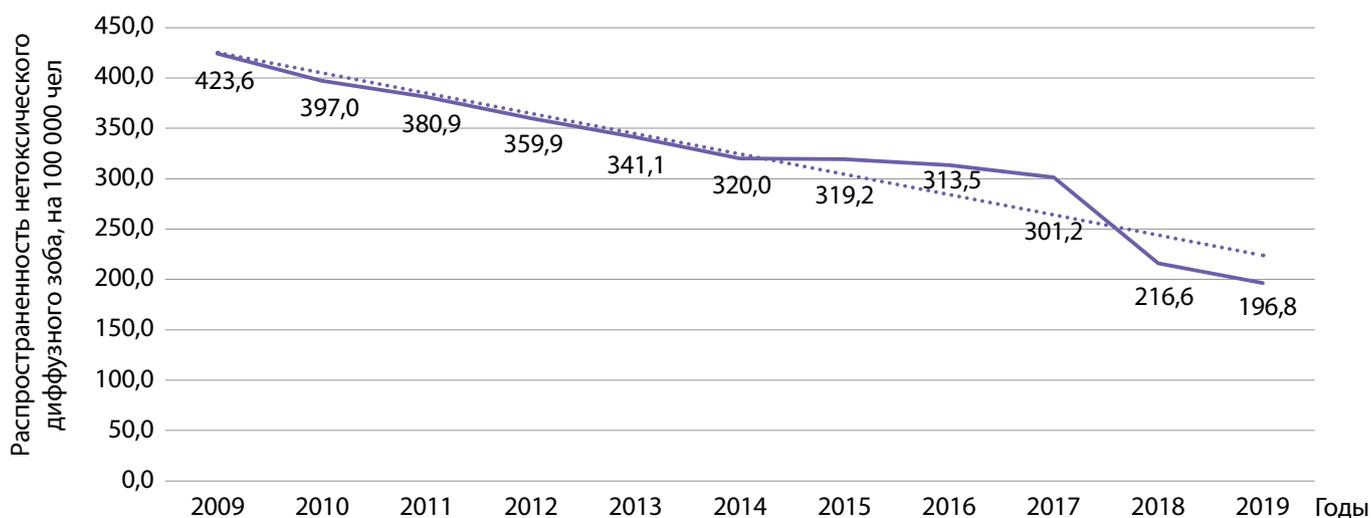


Рисунок 2. Динамика распространенности диффузного нетоксического зоба на 100 000 человек.

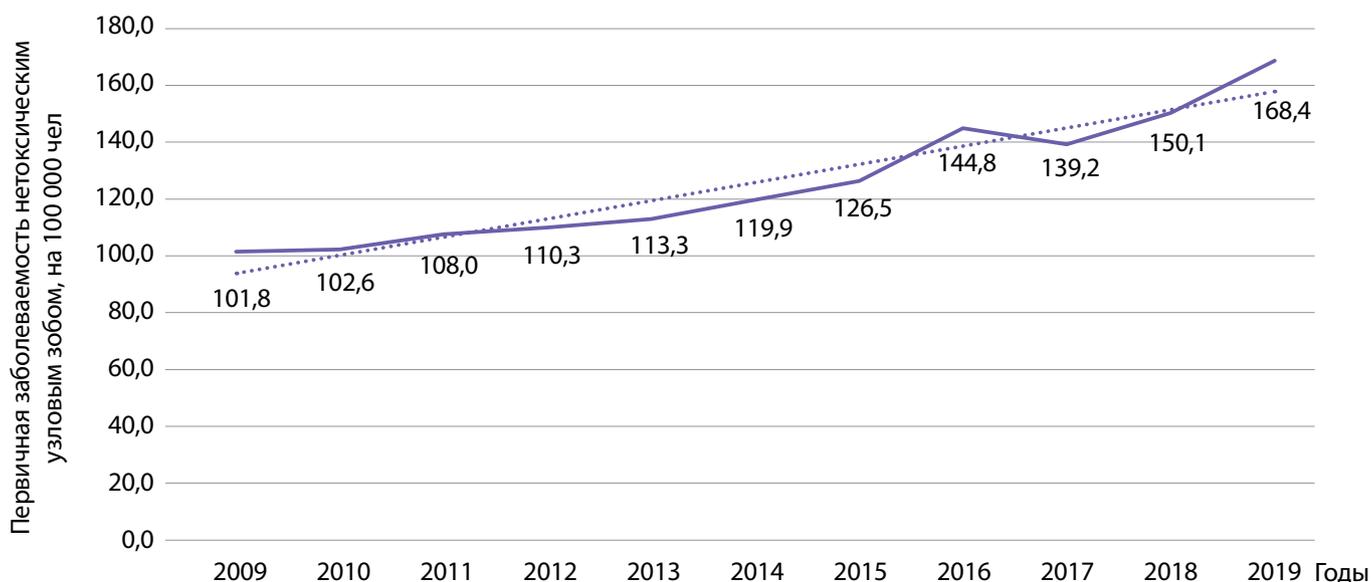


Рисунок 3. Динамика заболеваемости нетоксическим узловым зобом на 100 000 человек.

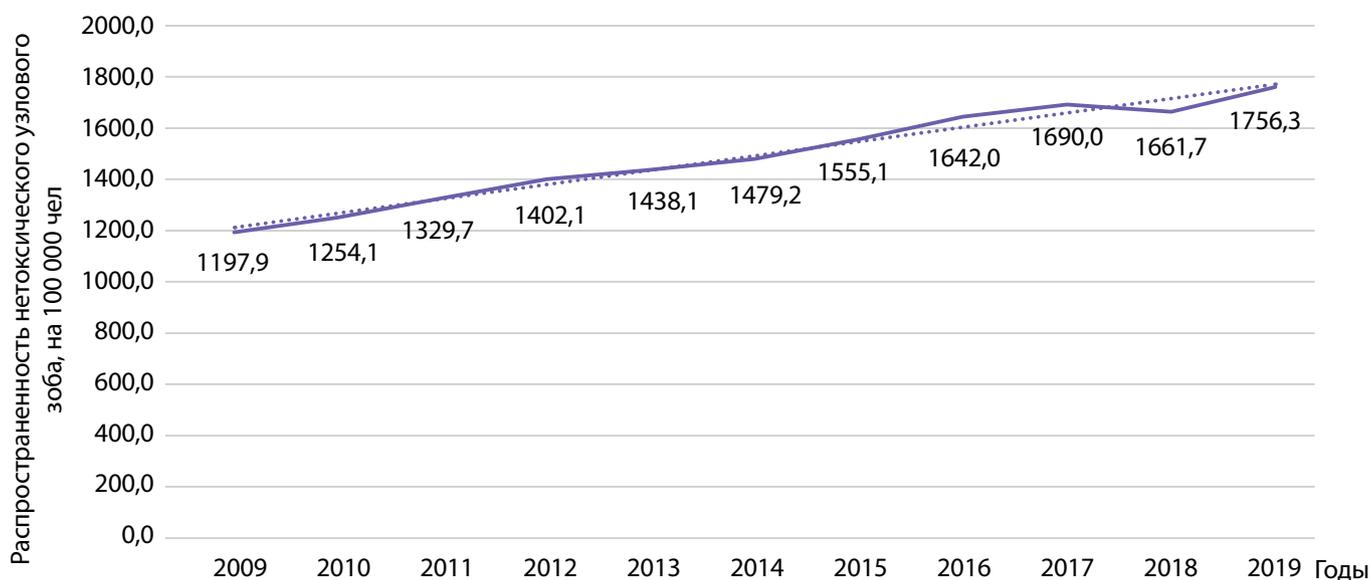


Рисунок 4. Динамика распространенности нетоксического узлового зоба на 100 000 человек.

Отмечаемая устойчивая тенденция к снижению показателей заболеваемости и распространенности диффузного зоба в определенной степени может объясняться достаточной йодной обеспеченностью; в случае узлового зоба отмечается достоверный рост этих показателей. Последнее, на наш взгляд, скорее всего, отражает общемировую тенденцию к увеличению разрешающей способности и доступности ультразвукового исследования ЩЖ и, соответственно, к выявлению большего количества узловых образований, зачастую не имеющих клинических проявлений [14]. Кроме того, существующие стандартные формы статистической отчетности не позволяют в полной мере изучить динамику заболеваемости в различных возрастных группах, что затрудняет более детальную оценку эффективности программы йодной профилактики возникновения узлового зоба.

Сопоставление наших данных с ранее опубликованными сведениями показывает, что текущая распространенность и заболеваемость населения РБ диффузным зобом ниже ранее опубликованных в исследованиях, проведенных в популяциях, проживающих на территориях с достаточной йодной обеспеченностью. Это может быть обусловлено как тем фактом, что материалы официальной статистики не всегда отражают истинную распространенность эндокринных заболеваний, поскольку частота регистрации заболеваний по обращаемости может быть в разы ниже частоты регистрации заболеваний по медицинским осмотрам [15], так и несопоставимостью результатов различных исследований вследствие отличия используемых диагностических критериев диффузного зоба [2]. Решение этой проблемы большинство исследователей видят в стандартизированном изучении объема ЩЖ при помощи ультразвукового исследования в ходе проспективных эпидемиологических исследований, что дает возможность выяснить истинную распространенность этой патологии и делает возможным сопоставление данных с результатами других исследований [2, 6].

Узловые образования могут быть обнаружены у 60–70% представителей популяции [16]. В последние годы отмечается рост распространенности узлового зоба, что связывают не только с совершенствованием методов лучевой диагностики, но и с влиянием факторов окружающей среды, изменением образа жизни, нарушением процессов обмена веществ (ожирение, метаболический синдром) [17]. Поэтому истинная распространенность узлового зоба в популяции, несомненно, гораздо выше. Однако подавляющее число этих узловых образований не имеет клинической симптоматики и обычно не проявляется себя на протяжении всей жизни человека. Показаниями к хирургическому лечению узловых образований являются функциональная автономия, наличие компрессионного синдрома, косметический дефект, а также рак ЩЖ [18]. Основной проблемой, связанной с выявлением большого количества узловых образований, является дифференциальная диагностика морфологической природы этих узловых образований, которая пока позволяет установить характер узлов лишь в 70–80% случаев [19]. Это обуславливает необходимость совершенствования методов и протоколов диагностических исследований для более точной и надежной морфологической верификации диагноза на дооперационном этапе в условиях постоянно увеличивающегося потока пациентов.

### Тиреоидит и приобретенный гипотиреоз

Понятие «тиреоидит» включает в себя различные формы заболевания: острый, подострый, аутоиммунный и другие более редкие формы. Превалирующей нозологической формой в этой группе является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который является основной причиной приобретенного гипотиреоза у взрослых; заболеваемость АИТ составляет 30–150 случаев на 100 000 человек в год [20].

В Европе распространенность гипотиреоза составляет в среднем 3050 (710–5050) случаев на 100 000 населения; заболеваемость — 226 случаев на 100 000 населения в год, варьируя от 13,5 до 297 случаев [21]. В России в 2018 г. распространенность гипотиреоза составила 446 случаев, а заболеваемость — 59 на 100 000 населения в год. Распространенность и заболеваемость тиреоидитом составили соответственно 428 и 48 случаев на 100 000 населения в год [22].

Для распространенности гипотиреоза и аутоиммунной патологии ЩЖ также характерен U-образный тип зависимости от количества потребляемого йода. В популяциях с тяжелой йодной недостаточностью распространенность гипотиреоза и частота повышения уровня тиреоидных антител выше, чем при оптимальном поступлении йода в организм [23, 24]. Однако в условиях умеренного йодного дефицита распространенность субклинического и манифестного гипотиреоза меньше, чем на территориях с достаточным либо избыточным потреблением йода. При сравнении населения Дании, находившегося в условиях дефицита йода, и Исландии, для которого был характерен избыток йода, распространенность гипотиреоза была меньше в Дании, чем в Исландии, — 3800 и 18 000 случаев на 100 000 населения соответственно [25]. В ходе проспективного исследования, выполненного в Китае, была изучена заболеваемость гипотиреозом в когортах с дефицитом йода, оптимальной и избыточной йодной обеспеченностью. Было установлено, что, хотя кумулятивная заболеваемость манифестным гипотиреозом значительно не отличалась (200, 500 и 300 случаев на 100 000 населения соответственно), заболеваемость субклиническим гипотиреозом была достоверно выше при достаточном и избыточном потреблении йода (200, 2600, и 2900 случаев на 100 000 населения соответственно) [26].

Внезапное увеличение потребления йода, особенно при предшествующем его выраженном дефиците, сопровождается развитием либо усилением ранее протекавших аутоиммунных процессов в ткани ЩЖ, что может сопровождаться развитием субклинического или манифестного гипотиреоза. При сопоставлении 2 когорт датчан с различной степенью йодного дефицита заболеваемость манифестным гипотиреозом составила 29,7 случая на 100 000 населения в год в группе с более выраженным йодным дефицитом и 51,6 случая на 100 000 населения в год при легкой степени йодного дефицита. Через 7 лет после начала программы йодной фортификации было установлено, что в регионе с предшествующим йодным дефицитом средней тяжести (медианная концентрация йода в моче 45 и 86 мкг/л соответственно) заболеваемость манифестным гипотиреозом выросла и составила 40,3 случая на 100 000 населения в год, а в регионе с предшествующим легким йодным дефицитом (медианная концентрация йода в моче 61 и 99 мкг/л соответственно) заболеваемость манифестным гипотиреозом достоверно не изменилась и составила 56,7 случая на 100 000 населения в год [27]. После начала программы йодной фортификации

в Италии также было выявлено увеличение распространенности гипотиреоза с 2800 до 5000 случаев на 100 000 населения, прежде всего за счет субклинического гипотиреоза у лиц моложе 15 лет [13].

Существует несколько возможных объяснений развития гипотиреоза на фоне избытка йода. Известно, что повышение содержания йода может приводить к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ), что было доказано в эксперименте [28]. Это может объяснять тот факт, что у многих лиц, проживающих в условиях достаточного или избыточного поступления йода, обнаруживается повышение уровня сывороточного ТТГ и могут иметь место диффузные изменения при ультразвуковом исследовании, но при этом у них отсутствует повышение содержания антитиреоидных антител.

С другой стороны, быстрый рост потребления йода может стимулировать аутоиммунные процессы в ЩЖ за счет изменения антигенности тиреоглобулина и приводить к манифестации АИТ [29] либо оказывать прямое повреждающее действие на тиреоциты вследствие токсических эффектов йода и синтеза свободных радикалов [30, 31].

В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь между поступлением йода и развитием аутоиммунных процессов в ткани ЩЖ. При обследовании населения Дании до и через 4–5 лет после начала программы йодной фортификации было установлено увеличение частоты выявления повышенного уровня антител к ткани ЩЖ и субклинического гипотиреоза [32]. Схожие данные были получены в Италии в ходе 15-летнего наблюдения за лицами, включенными в программу йодной фортификации (частота АИТ выросла с 3500 до 14 500 случаев на 100 000 населения) [13]. При изучении на протяжении 5 лет влияния йодной обеспеченности на заболеваемость АИТ в Китае кумулятивная заболеваемость составила 200 случаев в условиях йодного дефицита, 1000 случаев — при достаточном йодном обеспечении и 1300 случаев на 100 000 населения — в условиях избытка йода [26].

Вместе с тем постепенное увеличение потребления йода, особенно на фоне его незначительного дефицита, не сопровождается значимым ростом заболеваемости аутоиммунной патологией [33].

Изучение долгосрочных результатов применения программ йодной фортификации показало, что через 15–20 лет после достижения достаточной йодной обеспеченности может отмечаться уменьшение распространенности гипотиреоза, АИТ и частоты повышения антител к ткани ЩЖ [34–36].

Таким образом, выраженность и частота развития аутоиммунных процессов в ткани ЩЖ, зачастую определяемые по содержанию тиреоидных антител, определяются многими факторами, включая степень предшествующего йодного дефицита, величину йодной нагрузки в ходе программы йодной фортификации, генетические и экологические факторы, типичные для данной популяции. Более того, повышение уровня антител не всегда сопровождается развитием манифестного гипотиреоза, а в ряде случаев может быть и обратимым явлением [37, 38].

Согласно нашим данным, первичная заболеваемость на территории Республики Беларусь тиреоидитом выросла у взрослых с 46,7 на 100 000 населения в 2009 г. до 69,6 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 5). Проведенный анализ показал статистически значимый рост заболеваемости указанной патологией:  $b=1,85$  при  $p=0,0001$ ;  $R^2=0,828$ . Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 632,0 на 100 000 населения.

Распространенность тиреоидита за этот же период времени выросла с 543,7 до 711,8 на 100 000 населения (рис. 6). Анализ выявил статистически значимый рост распространенности указанной патологии:  $b=18,0$  при  $p=0,0001$ ;  $R^2=0,825$ .

Первичная заболеваемость приобретенным гипотиреозом выросла с 42,2 на 100 000 населения в 2009 г. до 126,1 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 7). Был установлен статистически значимый рост заболеваемости указанной патологией:  $b=8,7$  при  $p=0,0000002$ ;  $R^2=0,955$ . Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 801,93 на 100 000 населения.

Распространенность гипотиреоза за этот же период времени выросла с 336,7 до 1187,6 на 100 000 населения (рис. 8). Выявлен статистически значимый рост распространенности указанной патологии:  $b=87$  при  $p=0,0000001$ ;  $R^2=0,961$ .

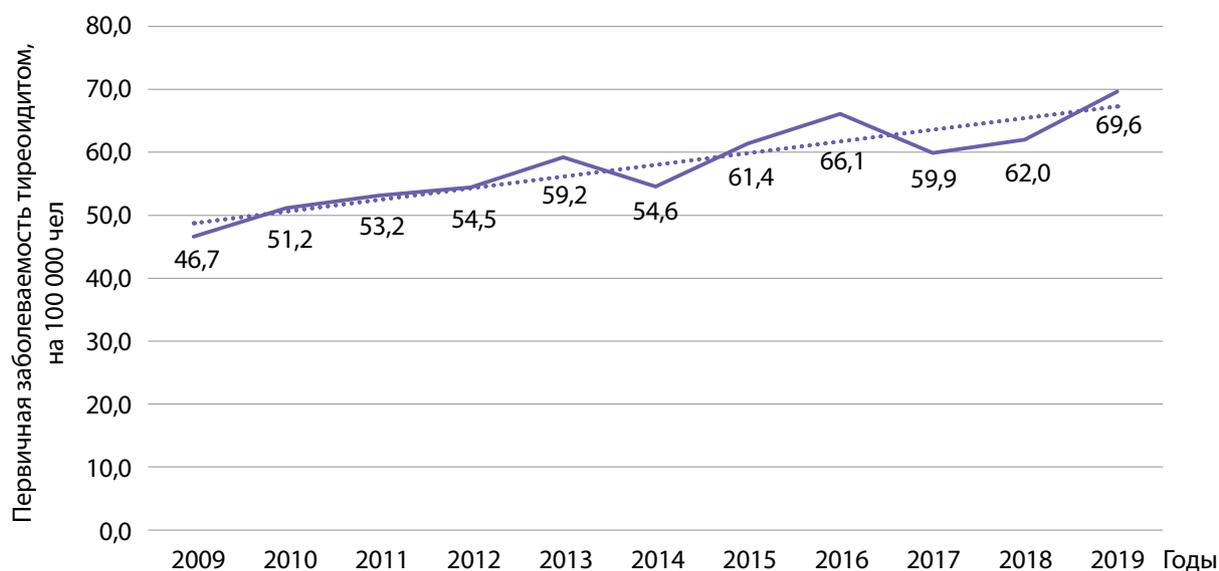


Рисунок 5. Динамика заболеваемости тиреоидитом на 100 000 человек.

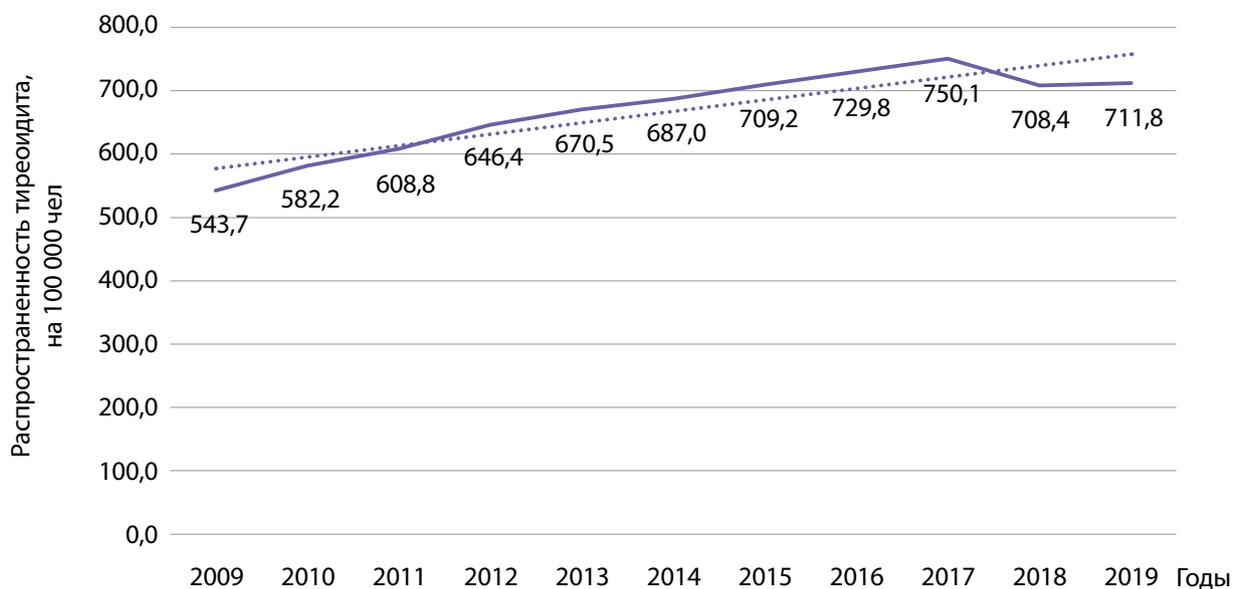


Рисунок 6. Динамика распространенности тиреоидита на 100 000 человек.

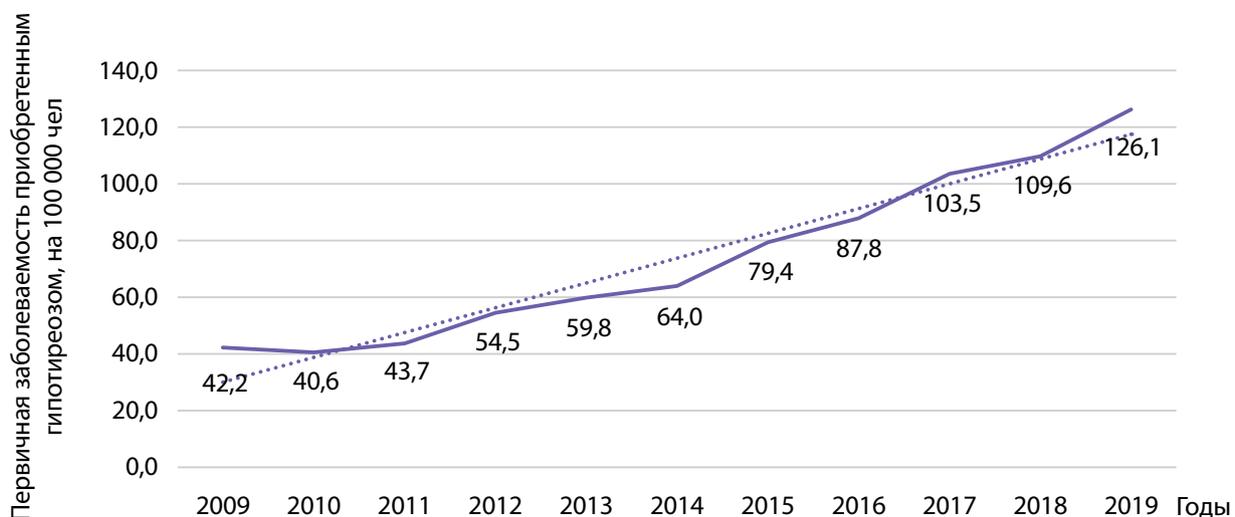


Рисунок 7. Динамика заболеваемости приобретенным гипотиреозом на 100 000 человек.

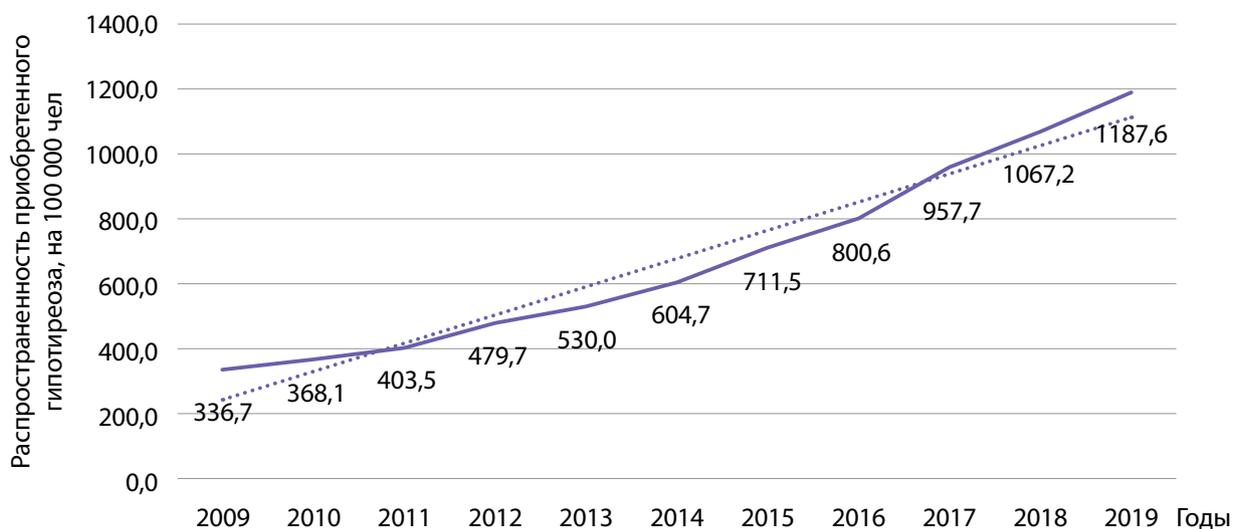


Рисунок 8. Динамика распространенности приобретенного гипотиреоза на 100 000 человек.

Сопоставление полученных нами данных с ранее опубликованными исследованиями показывает, что текущие показатели распространенности и заболеваемости населения Беларуси АИТ и приобретенным гипотиреозом соответствуют таковым для регионов с достаточной йодной обеспеченностью.

Отмечаемый достоверный рост заболеваемости и распространенности тиреоидитом и приобретенным гипотиреозом может быть связан как с увеличением доступности средств диагностики, так и с гипердиагностикой АИТ, основанной на выявлении бессимптомного носительства тиреоидных антител либо неспецифических изменений экоструктуры ЩЖ [6], а также может объясняться отмечаемым в последние десятилетия устойчивым ростом заболеваемости аутоиммунными заболеваниями в целом, включая аутоиммунную патологию ЩЖ [38]. Проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований с использованием стандартизированных критериев в отношении гипотиреоза и АИТ позволит уточнить истинные тенденции в изменении распространенности и заболеваемости этой патологией ЩЖ [6], выявить проблемные вопросы и обосновать актуальность их решения.

#### Тиреотоксикоз (гипертиреоз)

Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный стойким избытком тиреоидных гормонов. В большинстве случаев он обусловлен гиперпродукцией гормонов ЩЖ — гипертиреозом. В соответствии с МКБ-10 тиреотоксикоз включает тиреотоксикоз с диффузным зобом (болезнь Грейвса), тиреотоксикоз с токсическим узловым зобом и другие более редкие формы.

В Европе заболеваемость тиреотоксикозом в среднем составляет 51 случай на 100 000 населения, варьируя от 38 до 127 случаев; распространенность — 750 (620–9370 случаев на 100 000 населения) [21]. В США распространенность тиреотоксикоза составляет 1200 случаев на 100 000 населения, причем 60% этих пациентов имеют манифестный тиреотоксикоз, а 40% — субклинический [39]. В России в 2018 г. распространенность тиреотоксикоза составила 132, а заболеваемость — 18 случаев на 100 000 населения [22].

Болезнь Грейвса является основной причиной тиреотоксикоза в странах с достаточным потреблением йода. Причиной ее возникновения считается развитие аутоиммунной реакции к ткани ЩЖ [39]. Токсический узловой/многоузловой зоб в большей степени характерен для населения, страдающего от хронического дефицита йода, что провоцирует рост кластеров автономно функционирующих тиреоцитов и в дальнейшем ведет к формированию многоузлового зоба с последующей его эволюцией и развитием функциональной автономии в виде многоузлового токсического зоба либо является результатом генетической мутации (токсическая аденома) [40].

При сравнительном исследовании заболеваемости тиреотоксикозом среди населения Дании с йодной недостаточностью и населения Исландии с избытком йода было установлено, что в Дании превалировал многоузловой токсический зоб (18,0 и 1,5 случая на 100 000 населения соответственно) у лиц старше

50 лет, в то время как в Исландии большинство случаев тиреотоксикоза у лиц моложе 50 лет было обусловлено болезнью Грейвса (14,8 и 19,7 случая на 100 000 населения соответственно) у лиц моложе 50 лет [41]. Сравнительное исследование 2 когорт датчан, характеризовавшихся йодным дефицитом легкой и средней тяжести соответственно, показало, что в популяции со среднетяжелым дефицитом йода стандартизированная по возрасту заболеваемость тиреотоксикозом была на 30% выше, чем у лиц, проживающих в условиях незначительного дефицита йода (60,0 и 96,7 случая на 100 000 населения/год соответственно). При этом более высокая распространенность тиреотоксикоза была обусловлена увеличением частоты многоузлового токсического зоба, в то время как распространенность болезни Грейвса была одинаковой в обеих когортах. Помимо вышеуказанного, йодный дефицит средней тяжести сопровождался более высокой заболеваемостью токсической аденомой и амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом [42]. Последующее улучшение йодной обеспеченности позволило снизить заболеваемость до 48,8 случая на 100 000 человеко-лет даже в условиях сохраняющегося легкого дефицита йода (медианная концентрация йода в моче 74–86 мкг/л), прежде всего за счет уменьшения числа новых случаев многоузлового токсического зоба (с 44,5 до 8,2 случая на 100 000 населения/год). Заболеваемость болезнью Грейвса снизилась в меньшей степени, с 33,2 до 22,2 случая на 100 000 человеко-лет.

Сходные тенденции были выявлены и в ряде других исследований: в Швейцарии после достижения адекватной йодной обеспеченности заболеваемость узловым токсическим зобом и болезнью Грейвса снизилась и составила 9,6 и 17,4 случая на 100 000 населения/год соответственно [43], в Словении через 15 лет после достижения адекватной йодной обеспеченности заболеваемость узловым токсическим зобом и болезнью Грейвса составила 20,1 и 29,7 случая на 100 000 населения соответственно [44].

Увеличение потребления йода в популяциях с предшествующим его дефицитом в ряде случаев первоначально приводило к росту заболеваемости тиреотоксикозом, прежде всего у лиц старше 60 лет, страдающих многоузловым зобом. Это объясняется возникновением в условиях хронического йодного дефицита кластеров автономно функционирующих тиреоцитов, которые начинали гиперпродукцию тиреоидных гормонов в условиях неожиданного роста поступления йода [45]. Однако при корректном мониторинге поступления йода этот рост заболеваемости тиреотоксикозом является временным вследствие предотвращения возникновения новых автономных узлов ЩЖ в условиях достаточного поступления йода [46].

Таким образом, различия в обеспеченности йодом оказывают большое влияние на заболеваемость различными подтипами тиреотоксикоза. Незначительная и умеренная йодная недостаточность приводит к увеличению частоты узлового зоба и, как следствие, функциональной автономии ЩЖ, в особенности у лиц старших возрастных групп. Увеличение поступления йода в ранее йододефицитном регионе может приводить к транзитному росту тиреотоксикоза за счет,

опять же, функциональной автономии. Этот эффект наблюдается не всегда и может быть нивелирован постепенным увеличением потребления йода с последующим контролем количества поступающего йода. В дальнейшем происходит снижение заболеваемости тиреотоксикозом за счет снижения распространенности узлового зоба и функциональной автономии. В популяциях с достаточной либо избыточной обеспеченностью йодом ведущей причиной тиреотоксикоза является аутоиммунная патология ЩЖ, в частности, болезнь Грейвса.

На территории РБ первичная заболеваемость болезнью Грейвса выросла у взрослых с 9,7 на 100 000 населения в 2009 г. до 12,4 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 9). Проведенный анализ показал статистически

значимый рост заболеваемости указанной патологией:  $b=0,374$  при  $p=0,002$ ;  $R^2=0,683$ . Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 124,58 на 100 000 населения. При использовании полинома 6-й степени коэффициент детерминации  $R^2$  составил 0,942 ( $p=0,0096$ ).

Распространенность болезни Грейвса за этот же период времени выросла с 99,0 до 104,4 на 100 000 населения ( $b=0,865$  при  $p=0,029$ ;  $R^2=0,427$  (рис. 10). При использовании полинома 5-й степени коэффициент детерминации  $R^2$  составил 0,904 ( $p=0,035$ ).

Первичная заболеваемость другими формами тиреотоксикоза, прежде всего узловым/многоузловым токсическим зобом, выросла у взрослых с 3,7 на 100 000 населения в 2009 г.

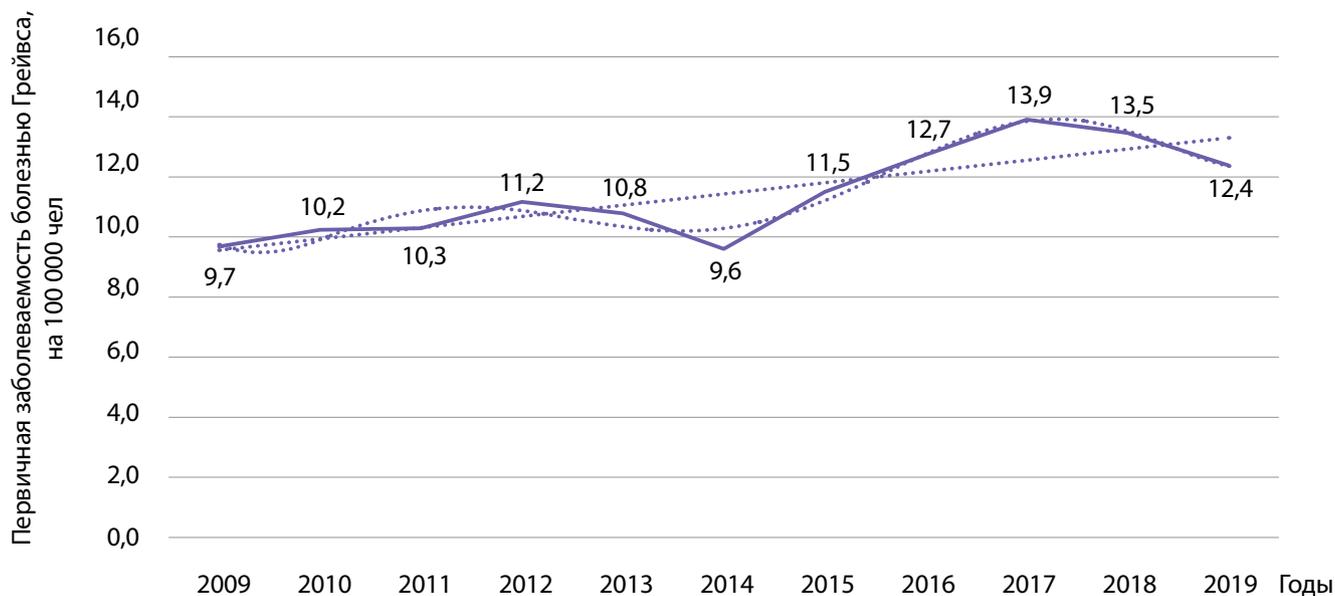


Рисунок 9. Динамика заболеваемости болезнью Грейвса на 100 000 человек.

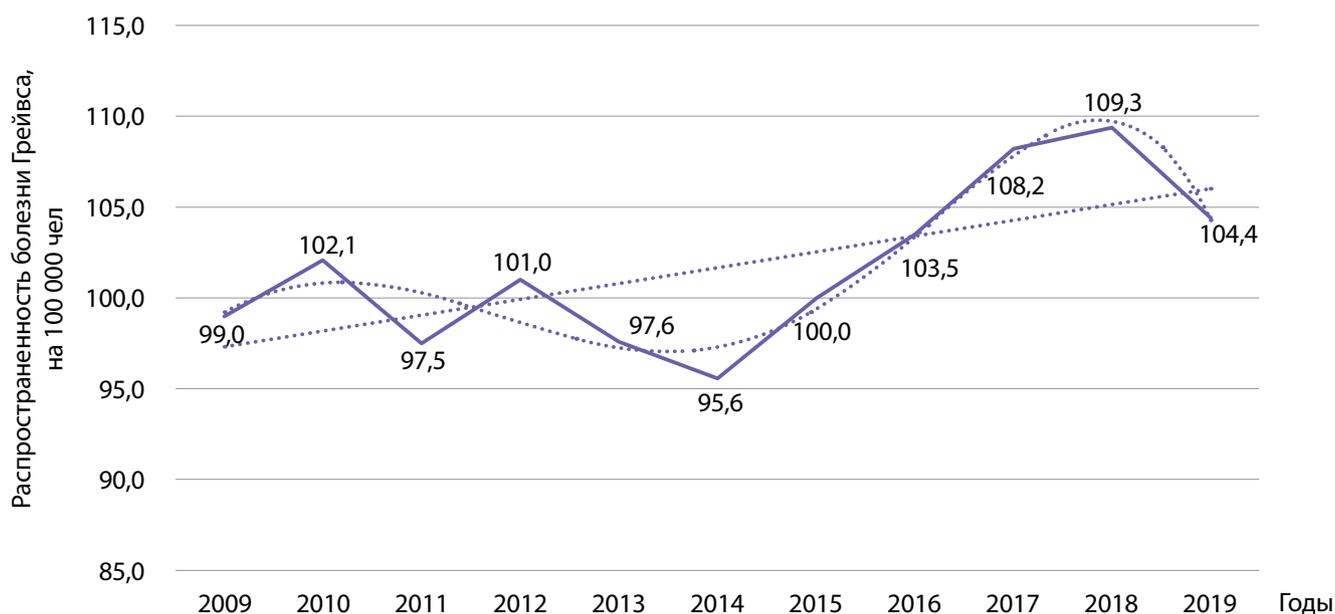


Рисунок 10. Динамика распространенности болезни Грейвса на 100 000 человек.

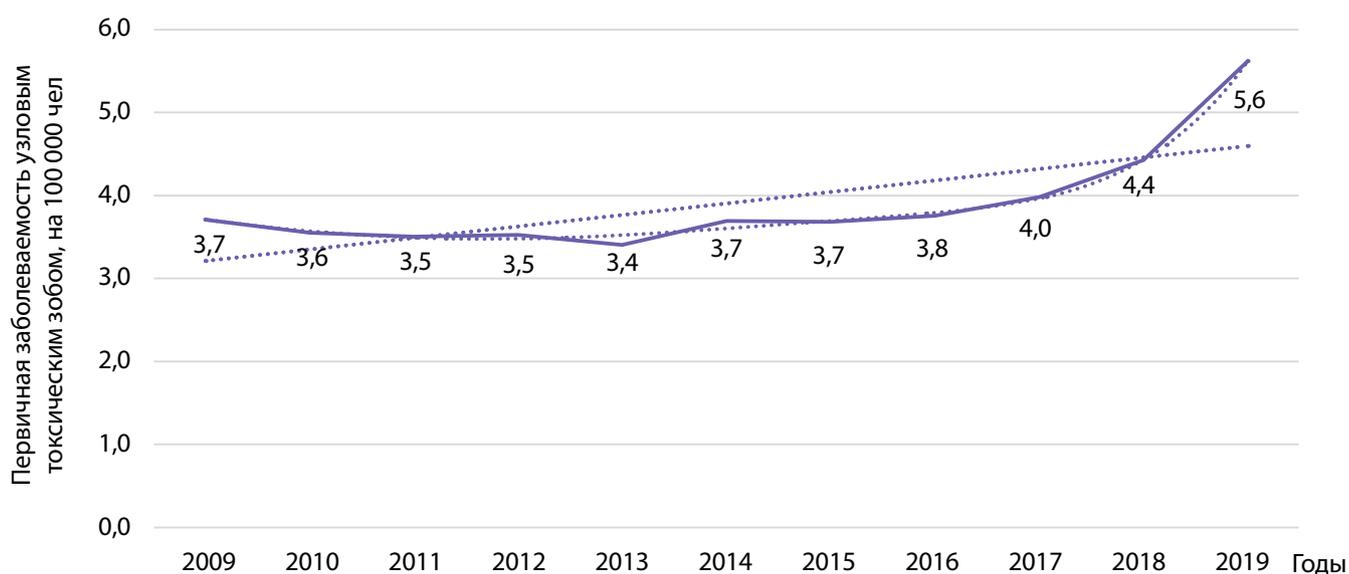


Рисунок 11. Динамика заболеваемости узловым токсическим зобом на 100 000 человек.

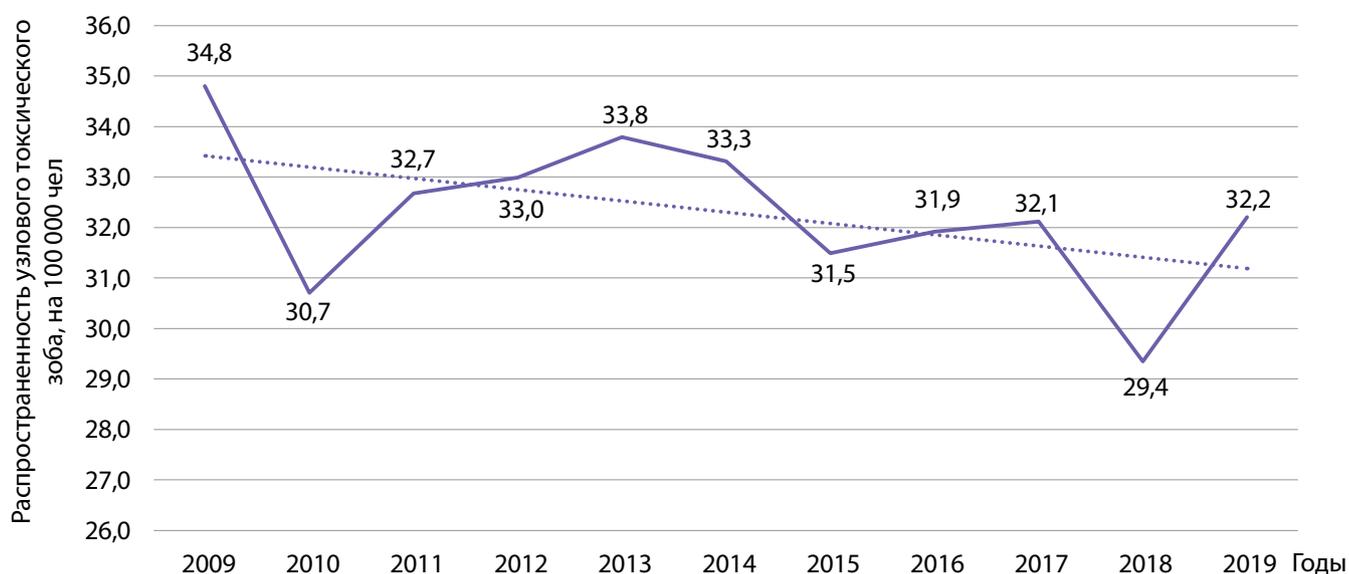


Рисунок 12. Динамика распространенности узлового токсического зоба на 100 000 человек.

до 5,6 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 11). Выявлен статистически значимый рост заболеваемости указанной патологией:  $b=0,137$  при  $p=0,012$ ;  $R^2=0,52$ . При использовании полинома 6-й степени коэффициент детерминации  $R^2$  составил 0,994 ( $p=0,0001$ ). Кумулятивная заболеваемость за указанный период времени составила 42,44 на 100 000 населения.

Распространенность узлового токсического зоба за этот же период времени уменьшилась с 34,8 до 32,2 на 100 000 населения (рис. 12). Анализ не позволил установить наличие линейного тренда:  $b=0,221$  при  $p=0,121$ ;  $R^2=0,246$ .

Полученные нами данные сопоставимы с показателями распространенности и заболеваемости тиреотоксикозом в России, характеризующейся сохраняющимся йододефицитом [22], но значительно ниже европейских показателей. Обращает на себя внимание превалирование болезни Грейвса в структуре заболеваемости тиреотоксикозом, что может служить еще одним косвенным

признаком, подтверждающим достаточную йодную обеспеченность населения РБ (рис. 13, 14).

Заболеваемость болезнью Грейвса в РБ характеризуется неустойчивой тенденцией к росту, что может объясняться как возникновением йод-индуцированной аутоиммунной патологии ЩЖ [32], так и улучшением диагностики, связанной с внедрением более чувствительных методов определения антител к рецепторам ТТГ [44]; нельзя исключать и влияние других факторов, таких как рост распространенности курения [34]. Высокие показатели коэффициента детерминации при использовании полиномиальной модели говорят о нестабильном характере роста этого показателя, который может сменяться периодами снижения заболеваемости. На наш взгляд, последнее может говорить о наличии ряда неизвестных параметров, влияющих на динамику процесса. Вместе с тем данное исследование не позволяет провести анализ причин возникновения выявленных закономерностей.



**Рисунок 13.** Ранжированные (по убыванию показателя в 2009 г.) показатели заболеваемости тиреоидной патологией взрослого населения РБ за 2009 и 2019 гг. (число случаев на 100 000 человек).



**Рисунок 14.** Ранжированные (по убыванию показателя в 2009 г.) показатели распространенности тиреоидной патологии у взрослого населения РБ за 2009 и 2019 гг. (число случаев на 100 000 человек).

Заболеваемость узловым/многоузловым токсическим зобом также характеризуется неравномерным ростом, о чем говорит высокий коэффициент детерминации полиномиальной модели. Это может объясняться как ростом числа новых случаев тиреотоксикоза, так и совершенствованием диагностики тиреотоксикоза, в том числе его субклинических форм. На наш взгляд, последнее объяснение более вероятно с учетом того, что ранее в ряде исследований было продемонстрировано снижение заболеваемости узловым/многоузловым токсическим зобом через 15–20 лет после внедрения программ йодной фортификации, а также относительно низкими показателями заболеваемости и распространенности этой патологии у населения РБ по сравнению с данными, полученными в других исследованиях.

Отсутствие изменений в распространенности узлового токсического зоба, а также незначительный рост распространенности болезни Грейвса, на наш взгляд, можно объ-

яснить активной хирургической тактикой, а также доступностью такой медицинской помощи населению страны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были установлены снижение заболеваемости и распространенности диффузного эндемического зоба и рост данных показателей для остальных рассмотренных заболеваний ЩЖ; распространенность узлового токсического зоба не изменилась (см. рис. 13, 14).

Вместе с тем данное исследование не позволяет уточнить зависимость этих показателей от половозрастной структуры населения, йодной обеспеченности и иных факторов, а также провести анализ причин возникновения выявленных закономерностей.

На наш взгляд, это обосновывает целесообразность проведения эпидемиологических исследований,

направленных на изучение структуры тиреоидной патологии у различных групп населения Республики Беларусь и выяснение истинной распространенности различных нозологических форм, поскольку большинство ранее выполненных зарубежных исследований, с результатами которых сопоставлялись наши данные, выполнялось на ограниченных когортах пациентов с применением объективных методов исследования, таких как оценка объема ЩЖ при помощи УЗИ, и единых критериев, но-сили сплошной проспективный характер; все это значи-тельно повышало их точность и надежность.

Требуют дальнейшего изучения причины увеличения заболеваемости тиреоидитом и гипотиреозом, исключе-ние гипердиагностики этих состояний.

Выявленная тенденция к росту заболеваемости узло-вым/многоузловым эутиреоидным зобом обуславливает необходимость выяснения причин возникновения этой тенденции, а также разработки и внедрения новых высо-коточных методов предоперационной диагностики мор-фологической природы этих новообразований щитовид-ной железы, что в условиях постоянно увеличивающегося их количества позволит избежать множества необосно-ванных операций и высвободить резервы для оператив-ных вмешательств у тех пациентов, кто в этом нуждается.

Узловой/многоузловой токсический зоб представляет собой серьезную медико-социальную проблему вслед-ствие своей распространенности преимущественно у лиц старших возрастных групп. Неуклонный рост заболева-емости этой патологией требует внедрения в клиническую практику малоинвазивных и органосберегающих методов лечения, позволяющих ликвидировать тиреотоксикоз с наименьшим количеством побочных эффектов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (НИР) «Разработка новых методов диагностики и лечения хирургических болезней органов брюшной и грудной полостей, эндокринной и сосудистой патологии» №20190619 (сроки выполнения 2019–2023 гг.).

**Конфликт интересов.** Салко Ольга Борисовна — главный внеш-татный специалист по эндокринологии Министерства здравоохра-нения Республики Беларусь, заместитель главного врача по орга-низационно-методической работе Государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеоле-чения».

Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциаль-ных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей ста-тьи.

**Участие авторов.** Якубовский С.В. — концепция и дизайн иссле-дования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Кондратенко Г.Г. — концепция и дизайн исследова-ния, редактирование текста; Салко О.Б. — анализ полученных данных, редактирование текста; Кузьменкова Е.И. — концепция и дизайн иссле-дования, анализ полученных данных. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответ-ственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее из-учение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовест-ностью любой части работы.

**Благодарности.** Мы благодарим Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских техноло-гий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», от-дельно руководителя отдела медицинской статистики и мониторинга здоровья населения Атрашкевич Терезу Ивановну за предоставленные статистические данные и помощь в их обработке.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Корытко С.С., Хмара И.М., Салко О.Б., Антипов В.В. Болезни эндокринной системы в Беларуси — статистические и демографические сопоставления // *Медицинские новости*. — 2013. — №3. — С. 42-48. [Koritko SS, Hmara IM, Salko OB, Antsipau VV. Endocrine disorders in Belarus — statistical and demographic comparisons. *Meditsinskie novosti*. 2013;3:42-48. (In Russ.).]
2. Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(4):465-479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.001>
3. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286-295. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)
4. Качан В.И., Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., и др. Стратегия устранения йодного дефицита в республике Беларусь: оценка результатов 10-летней работы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2010. — Т. 6. — №3. — С. 30-34. [Kachan VI, Mokhort TV, Kolomiets ND, et al. Strategy for elimination of iodine deficiency in Belarus: evaluation of 10 years experience. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(3):30-34. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20106330-34>
5. Мохорт Т.В., Петренко С.В., Леушев Б.Ю., и др. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 149-155. [Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev BY, et al. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):149-155. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket9732>
6. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В., и др. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С. 170-179. [Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, et al. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in Belarus: results and problems. *Problems of Endocrinology* 2018;64(3):170-179. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8686>
7. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):13-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013>
8. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // *Экология человека*. — 2016. — №10. — С. 57-64. [Kholmatova KK, Grjibovskii AM. Panel- and Trend Studies in Medicine and Public Health. *Ekologiya cheloveka*. 2016;10:57-64. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-10-57-63>
9. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*. 2001;11(5):437-447. doi: <https://doi.org/10.1089/105072501300176390>
10. Yu X, Fan C, Shan Z, et al. A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(3):243-250. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03345597>
11. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Effect of a mandatory iodization program on thyroid gland volume based on individuals' age, gender, and preceding severity of dietary iodine deficiency: a prospective, population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1397-1401. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2580>
12. Krejbjerg A, Bjergved L, Bülow I, et al. Thyroid nodules in an 11-year DanThyr follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4749-4757. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2438>

13. Lombardi AF, Fiore E, Tonacchera M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2960>
14. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull.* 2011;99(1):39-51. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
15. Демичева Т.П., Шилова С.П. Статистический анализ распространенности болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации) // *Социальные аспекты здоровья.* — 2016. — Т. 48. — №2. — С. 308. [Demicheva TP, Shilova SP. Statistical analysis of endocrine disorders prevalence in Perm territory (according to various sources of information). *Soc Asp Popul Heal.* 2016;48(2):308. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-48-2-3>
16. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x>
17. Liu J, Wang C, Tang X, et al. Correlation analysis of metabolic syndrome and its components with thyroid nodules. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2019;12:1617-1623. doi: <https://doi.org/10.2147/dmso.s219019>
18. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1764-1771. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmcp031436>
19. Baloch ZW, LiVolsi VA. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(4):531-544 doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.01.010>
20. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
21. Madariaga GA, Palacios SS, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):923-931. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
22. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 10-19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):10-19. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12433>
23. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
24. Sun J, Teng D, Li C, et al. Association between iodine intake and thyroid autoantibodies: a cross-sectional study of 7073 early pregnant women in an iodine-adequate region. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01070-1>
25. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):765-769. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4624>
26. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354:2783-2793. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa054022>
27. Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3122-3127. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0732>
28. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *Br J Nutr.* 2012;107(5):674-682. doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114511003552>
29. Latrofa F, Fiore E, Rago T, et al. Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1768-E1774. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2912>
30. Liu J, Mao C, Dong L, et al. Excessive iodine promotes pyroptosis of thyroid follicular epithelial cells in Hashimoto's thyroiditis through the ROS-NF- $\kappa$ B-NLRP3 pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:778. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00778>
31. Ruggeri RM, Campenni A, Giuffrida G, et al. Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2020;45(4):326-344. doi: <https://doi.org/10.23736/s0391-1977.20.03268-x>
32. Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, et al. A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):120-126. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04008.x>
33. Hong A, Stokes B, Otahal P, et al. Temporal trends in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroid peroxidase antibody (ATPO) testing across two phases of iodine fortification in Tasmania (1995–2013). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(4):386-393. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13371>
34. Petersen M, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Changes in subtypes of overt thyrotoxicosis and hypothyroidism following iodine fortification. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(5):652-659. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14072>
35. Jayatissa R, Okosieme OE, Ranasinghe S, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction in Sri Lankan children and adolescents after 22 years of sustained universal salt iodization. *Thyroid.* 2021;31(7):1105-1113. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0798>
36. Khattak RM, Ittermann T, Nauck M, et al. Monitoring the prevalence of thyroid disorders in the adult population of Northeast Germany. *Popul Health Metr.* 2016;14:39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12963-016-0111-3>
37. Teti C, Panciroli M, Nazzari E, et al. Iodoprohylaxis and thyroid autoimmunity: an update. *Immunol Res.* 2021;69(2):129-138. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09192-6>
38. Kondrashova A, Viskari H, Haapala A, et al. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):729-734. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1644>
39. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
40. Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005;26(4):504–524. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0005>
41. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229(5):415-420. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x>
42. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):801-809. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-10-1155>
43. Baltisberger BL, Minder CE, Bürgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1995;132(5):546-549. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1320546>
44. Gaberšček S, Gaberšček B, Zalete K. Incidence of thyroid disorders in the second decade of adequate iodine supply in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(5-6):182-187. doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01662-5>
45. Delange F, de Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid.* 1999;9(6):545-556 doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.545>
46. Petersen M, Knudsen N, Carlé A, et al. Thyrotoxicosis after iodine fortification. A 21-year Danish population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):360-366. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13751>

Рукопись получена: 19.11.2021. Одобрена к публикации: 01.03.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Якубовский Сергей Владимирович**, к.м.н., доцент [**Siarhei U. Yakubouski**, MD, PhD]; адрес: Республика Беларусь, 220116 г. Минск, пр-т Дзержинского, 83 [address: 83 Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-7050>; SPIN-код: 3160-6647; e-mail: yakub-2003@yandex.ru

**Кондратенко Геннадий Георгиевич**, д.м.н., профессор [Henadz H. Kandratsenka, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5295-1068>; SPIN-код: 4561-2842; e-mail: gkondrat@yandex.ru

**Салко Ольга Борисовна**, главный внештатный специалист по эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Olga B. Salko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0067-3881>; e-mail: Olga.Salko@yandex.ru

**Кузьменкова Елена Ивановна**, заведующий эндокринологическим отделением Государственного учреждения «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» [Elena I. Kuz'menkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0119-7944>; e-mail: drhelen@yandex.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Якубовский С.В., Кондратенко Г.Г., Салко О.Б., Кузьменкова Е.И. Эпидемиология доброкачественных заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Республики Беларусь: анализ общенациональных статистических данных за период 2009–2019 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 30-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12844>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yakubouski SU, Kandratsenka HH, Salko OB, Kuz'menkova EI. Epidemiology of benign thyroid disorders in the adult population of the Republic of Belarus: analysis of nationwide statistics 2009 to 2019. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):30-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12844>

## ТТГ-ПРОДУЦИРУЮЩАЯ МИКРОАДЕНОМА ГИПОФИЗА: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



© А.В. Климчук<sup>1,2\*</sup>, И.А. Яцков<sup>1</sup>, К.В. Бублей<sup>1</sup>, Д.А. Энзель<sup>1</sup>, А.С. Щербаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Симферополь, Россия

Опухоли гипофиза, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ), встречаются редко и составляют около 1–3% всех аденом гипофиза, наиболее часто наблюдаются у лиц молодого и трудоспособного возраста. Статья представляет клинический случай тиреотропиномы, которая была диагностирована через 6 лет после первичного обращения к эндокринологу у 44-летней женщины. В дебюте заболевания тиреотропинома проявила себя изолированным подъемом уровня ТТГ при нормальных уровнях свободного тироксина (Т4) и свободного трийодтиронина (Т3). Больная постоянно принимала β-блокаторы из-за беспокоящей ее тахикардии. Поставлен диагноз: субклинический гипотиреоз, по поводу чего она периодически наблюдалась, контролируя уровень ТТГ и принимая препараты левотироксина в дозе до 175 мкг, что сопровождалось повышенным уровнем ТТГ. Через 6 лет выявлено повышение уровней, кроме ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4. На магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастным усилением обнаружена микроаденома гипофиза размером 4 мм, при лабораторном исследовании всех тропных гормонов выявлено изолированное повышение ТТГ. При диагностировании ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза выполнена трансфеноидальная аденомэктомия. За время 3-летнего послеоперационного наблюдения рецидив аденомы отсутствует, развился вторичный гипотиреоз, больная в настоящий момент постоянно принимает левотироксин 75 мкг в сутки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроаденома гипофиза; тиреотропинома; ТТГ-продуцирующая аденома; многоузловой зоб; тиреотоксикоз.

## TSH-PRODUCING PITUITARY MICROADENOMA: DIAGNOSTIC PROBLEMS IN THE DEBUT OF THE DISEASE

© Anastasia V. Klimchuk<sup>1,2\*</sup>, Igor A. Yatskov<sup>1</sup>, Konstantin V. Bublely<sup>1</sup>, Daria A. Enzel<sup>1</sup>, Akim S. Shcherbakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia

Tumors of the pituitary gland producing thyrotropin hormone (TSH) are rare and account for about 1–3% of all pituitary adenomas, most frequently occurring in persons of young and working age. This article presents a clinical case of thyrotropinoma in a 44-year-old woman, which was diagnosed 6 years after her initial visit to an endocrinologist. At the debut of the disease, thyrotropinoma manifested as an isolated elevation of TSH, with normal levels of free T4 and free T3. The patient was constantly taking β-blockers due to her disturbing tachycardia. She was diagnosed with subclinical hypothyroidism, for which she was periodically observed, controlling her TSH level and taking levothyroxine drugs in a dose of up to 175 mcg, which was accompanied by elevated TSH levels. After 6 years, there was an increase in free T3 and free T4 in addition to TSH. Magnetic resonance imaging with intravenous contrast enhancement revealed a pituitary microadenoma 4 mm in size, and laboratory examination of all tropic hormones revealed an isolated increase in TSH. Transsphenoidal adenomectomy was performed at the diagnosis of TSH-producing pituitary adenoma. During the three-year postoperative follow-up there was no adenoma recurrence, secondary hypothyroidism developed, the patient currently takes levothyroxine 75 mcg per day continuously.

**KEYWORDS:** microadenoma of the pituitary gland; TSH-secreting adenoma; thyrotropinoma; thyrotoxicosis.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли гипофиза составляют 14% первичных опухолей внутричерепной области и центральной нервной системы. Согласно статистическим данным, ежегодно в России и странах СНГ выявляется около 3 тыс. человек с данной патологией [1, 2]. Известно, что часть опухолей гипофиза (около 36–54%) не секретируют гормоны, а примерно половина из них (46–64%) являются гормонопродуцирующими. Аденомы гипофиза чаще выявляются

у лиц молодого и трудоспособного возраста и нередко приводят к инвалидизации этих больных. Наиболее часто встречаются аденомы гипофиза, секретирующие пролактин (32–51%), гормон роста (9–11%) и аденокортикотропный гормон (3–6%) [3]. Опухоли гипофиза, продуцирующие изолированно тиреотропный гормон (ТТГ), встречаются редко и составляют около 1–3% всех его аденом [4–6]. Тиреотропиномы гипофиза в большинстве выявленных случаев (82–87%) представляют собой макроаденомы. Однако за последние 5 лет отмечается



учащение выявления ТТГ-продуцирующих микроаденом гипофиза [7, 8]. Этому способствует использование в настоящее время сверхчувствительного иммунометрического анализа ТТГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для визуализации [9].

С целью акцентирования внимания эндокринологов на этой патологии мы представляем клинический случай тиреотропиномы у 44-летней женщины, диагностирование аденомы гипофиза у которой произошло через 6 лет после ее первичного обращения к специалисту.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больная П., 44 лет обратилась к эндокринологу поликлиники ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя с **жалобами** на постоянное сердцебиение, частые тупые умеренно выраженные головные боли, потливость, ощущение жара, раздражительность, утомляемость, общую слабость, бессонницу.

Из **анамнеза** известно, что вышеперечисленные жалобы, а также снижение массы тела на 5 кг за 1 мес появились у пациентки примерно 6 лет назад, с чем она впервые обратилась к эндокринологу. На тот момент при обследовании у пациентки было выявлено повышение показателей: ТТГ — 15 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2), антитела к тиреоглобулину — 808,2 МЕ/мл (норма 0–115 МЕ/мл), антитела к тиреопероксидазе — 448,7 МЕ/мл (норма 0–34 МЕ/мл) и нормальный уровень свободного тироксина (сТ4) — 15,4 пмоль/л (норма 10,8–22,0), глюкоза крови — 4,4 ммоль/л. УЗИ щитовидной железы: общий объем железы 24,3 см<sup>3</sup>. Обе ее доли повышенной эхогенности, диффузно-неоднородной структуры за счет обширных участков повышенной и сниженной эхогенности, васкуляризация железы повышена, внутриорганные сосуды не расширены, лимфоузлы не изменены. Заключение УЗИ щитовидной железы: отмечаются эхо-признаки гипертрофии щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита. Остальные общеклинические и биохимические исследования были без патологических изменений. Больной был поставлен диагноз субклинического гипотиреоза, назначен левотироксин в дозе 25 мкг/сут. Рекомендован контроль ТТГ каждые 3–6 мес. Пациентка выполняла назначения врача. После постановки диагноза и начала лечения гормоны щитовидной железы (свободный трийодтиронин (сТ3), сТ4) не контролировались. На фоне лечения — вес стабильный, беспокоили тахикардия, нарушение сна, общая слабость. Несмотря на постоянное постепенное увеличение дозы левотироксина от 25 до 150 мкг/сут, подавления ТТГ не наблюдалось. Уровень ТТГ находился в диапазоне 5,6–8,5 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2).

Через 5 лет больная обратилась к другому специалисту, так как ее продолжали беспокоить жалобы на учащенное сердцебиение, слабость, нарушение сна, периодическое повышение артериального давления до 160/80 мм рт. ст., частые умеренно выраженные головные боли, а также отсутствие нормализации уровня ТТГ на фоне лечения левотироксином. На этот момент пациентка принимала левотироксин 150 мкг/сут. При обследовании выявлен повышенный уровень ТТГ — 4,9 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0). На УЗИ щитовидная железа диффузно-неоднородная, эхогенность повышена. В правой доле в среднем отделе визуализируется гиперэхо-

генный узел диаметром 10 мм с периферическим кровотоком. В нижнем отделе определяется аналогичный узел диаметром 10,5 мм. Общий объем железы: 19 см<sup>3</sup>. Васкуляризация железы повышена, внутриорганные сосуды не расширены. Лимфоузлы не изменены. В заключении: УЗ-признаки аутоиммунного тиреоидита, узлового зоба. Общеклинические и биохимические анализы без патологических изменений. Поставлен диагноз: Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Увеличена доза левотироксина до 175 мкг/сут, назначен бисопролол 2,5 мг/сут.

Через 2 мес, на фоне получаемого лечения, больную по-прежнему беспокоят сердцебиение и вышеперечисленные жалобы. При обследовании гормонального статуса выявлено повышение уровней ТТГ — 5,1 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2), сТ4 — 3,7 нг/дл (норма 0,9–1,7), сТ3 — 6,7 нг/дл (норма 2,0–4,4). Выполнена МРТ головного мозга. При МРТ-сканировании межполушарная щель находится строго посередине. Признаков объемного воздействия на структуры мозга не выявлено. Серое и белое вещество полушарий головного мозга нормально развито. В переднем полюсе правой височной доли определяется единичный очаг округлой формы, гиперинтенсивный, размером 4 мм, без перифокального отека и масс-эффекта. Базальные ганглии, внутренняя капсула, мозолистое тело и таламус выглядят неизмененными. Турецкое седло и параселлярные структуры без видимых изменений. Гипофиз без видимой патологии, воронка не смещена. Заключение: МРТ-признаки единичного очагового изменения правой височной доли. В гипофизе патологических образований не выявлено. Поставлен диагноз: Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Рекомендовано снизить дозу левотироксина до 150 мкг/сут с контролем ТТГ через 3 мес, продолжать прием бисопролола 2,5 мг/сут.

Пациентка вредные привычки, в том числе курение, отрицает. Семейный анамнез неотягощен заболеваниями гипофиза, щитовидной железы и другими эндокринными заболеваниями. У матери — острое нарушение мозгового кровообращения в 40 лет. Из сопутствующих заболеваний: хронический холецистит, киста правой гайморовой пазухи. Гинекологический анамнез: в юности отмечались нарушения менструального цикла, в течение 1 года была аменорея, лечилась по поводу бесплодия 2-й степени; на фоне лечения кломифеном менструальный цикл восстановился, 2 беременности: в 2000 г. — роды, в 2006 г. — кесарево сечение. В настоящий момент — миома матки малых размеров. Операция по поводу аденофлегмоны шеи (после травмы головы) в детстве. Аллергия на новокаин.

**На момент обращения** больная принимала левотироксин 150 мкг/сут. *Объективно.* Общее состояние удовлетворительное. Вес 57 кг. Рост 168 см. Индекс массы тела 20,2 кг/м<sup>2</sup> (норма). Температура 36,8 °С. Кожные покровы чистые, естественной окраски, теплые, умеренно влажные. Видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Глазные симптомы — отрицательные. Слабовыраженный тремор рук в позе Ромберга. Щитовидная железа при пальпации эластична, подвижна, безболезненная, несколько увеличена за счет обеих долей. Регионарные и периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы отсутствуют. Артериальное давление 140/85 мм рт. ст.

Частота сердечных сокращений 88 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыхательных движений — 16 в 1 мин. Язык влажный, живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон, Мочеиспускание свободное, безболезненное, стул, со слов, регулярный. Отеков нет.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Уровни гормонов при обращении на фоне приема левотироксина 150 мкг/сут: отмечаются повышение ТТГ — 6,7 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2), сТ4 — 33,3 пмоль/л (норма 10,8–22,0), сТ3 — 10,3 пмоль/л (норма 3,1–6,3) и нормальный уровень пролактина 252,8 мЕд/л (норма 64–395).

#### УЗИ щитовидной железы.

Контуры: четкие, ровные. Правая доля, размеры: длина — 6,0 см, ширина — 2,0 см, толщина — 1,8 см; объем — 10,3 см<sup>3</sup>. Левая доля, размеры: длина — 5,4 см, ширина — 1,9 см, толщина — 1,8 см; объем — 8,8 см<sup>3</sup>. Общий объем щитовидной железы: 19,1 см<sup>3</sup>. Перешеек: 0,3 см. Вазуляризация при цветовом доплеровском картировании (ЦДК): умеренно усилена. Расположение: обычное. Структура: неоднородная. Эхогенность: понижена. Объемное образование в средней трети по задней поверхности — образование средней эхогенности с четкими контурами диаметром 0,9 см, в нижней трети — аналогичное образование размеры 1,4×1,3×1,0 см. Регионарные лимфатические узлы: с обеих сторон — паратрахеальные лимфоузлы до 0,9×0,5 см, однородной структуры. Заключение: эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы в сочетании с правосторонним многоузловым зобом. TIRADS 2.

#### Гистологические и цитологические исследования пунктата щитовидной железы.

Результат цитологического исследования: пунктирован узел коллоидного в разной степени пролиферирующего зоба с очагами оксифильноклеточной трансформации тиреоцитов, регрессивными изменениями, лимфоидной инфильтрацией (по Bethesda Thyroid Classification категория II).

#### ЭКГ.

Ритм: синусовый с ЧСС 69 в минуту. Положение электрической оси сердца: вертикальное. Изменение предсердного компонента (перегрузка левого предсердия). Признаки перегрузки левого желудочка. Особенности в/желудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса.

#### Консультация офтальмолога.

Заключение: Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз.

Больной рекомендовано продолжать прием бисопролола 2,5 мг/сут, отменить левотироксин. Пациентка отказалась отменять левотироксин, объясняя это тем, что принимает препарат 6 лет и боится ухудшения самочувствия после его отмены. Больной рекомендовано снизить суточную дозу левотироксина до ¼ таблетки (37,5 мкг)

и повторить гормональные исследования через 2 нед. При повторном обследовании выявлены повышение ТТГ — 7,0 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2), сТ4 — 25,9 пмоль/л (норма 10,8–22,0), сТ3 — 7,1 пмоль/л (норма 3,1–6,3) и нормальный уровень пролактина — 237,2 мкМЕ/мл (норма 64–395). После получения результатов повторно рекомендовано отменить левотироксин, продолжать прием бисопролола 2,5 мг/сут. Больная выполняет рекомендации. Через 2 мес после отмены левотироксина при исследовании отмечалось повышение ТТГ — 8,9 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2), сТ4 — 23,7 пмоль/л (норма 10,8–22,0), сТ3 — 9,1 пмоль/л (норма 3,1–6,3).

Больной рекомендована МРТ гипофиза с внутривенным контрастным усилением. Результат МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением (15,0 омнискан): на серии томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. В режимах T1W, T2 FLAIR и T2W патологических МР-сигналов от вещества мозга не получено. Признаков объемного образования не выявлено. Срединные структуры симметричны, не смещены. Базальные цистерны обычной конфигурации, не расширены. После внутривенного усиления гипофиз неоднородно выполнен контрастом, в левой половине гипофиза определяется микроаденома размером 4 мм в диаметре. Ножка гипофиза не отклонена. Заключение: Микроаденома гипофиза (рис. 1).

При исследовании тропных гормонов гипофиза выявлены повышение уровня ТТГ — 7,7 мкМЕ/мл (норма 0,2–4,2) и нормальные уровни соматотропного гормона — 12 мЕд/л (норма 0,2–13 мЕд/л), фолликулостимулирующего гормона — 13,8 мЕд/мл (норма 3,4–21,6 мЕд/мл), инсулиноподобного фактора роста 1 — 239,4 нг/мл (норма 82–293). Отмечалось повышение уровня пролактина 486,2 мЕд/л (норма 64–395) при нормальном уровне биоактивного пролактина 206 мЕд/л (норма 64–395). Выявлено повышение гормонов щитовидной железы: сТ4 — 24,9 пмоль/л (норма 10,8–22,0), сТ3 — 8,7 пмоль/л (норма 3,1–6,3) и нормальный уровень антител к рецепторам ТТГ — 0,5 МЕ/л (норма 0–1,8).

Больной поставлен диагноз: ТТГ-секретирующая микроаденома гипофиза. Узловой зоб. Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз. Пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», г. Москва, где диагноз был подтвержден, проведено хирургическое лечение — трансфеноидальная аденомэктомия.

#### Морфологическое исследование послеоперационного материала гипофиза.

Микроскопическое описание: фрагменты аденомы гипофиза из хромофобных клеток, с 2 митозами, солидного строения. Заключение: аденома гипофиза. Код МКБ: D35.2 Доброкачественное новообразование гипофиза.

#### Исход и результаты последующего наблюдения

В настоящий момент прошло 3 года после оперативного лечения. Больная жалоб не предъявляет. Общее состояние удовлетворительное. Наблюдается эндокринологом по поводу вторичного гипотиреоза, многоузлового зоба. Пациентка получает постоянно левотироксин 75 мкг/сут. Уровни гормонов в норме: сТ3 — 3,7 пг/мл (норма 2,5–4,3), сТ4 — 1,3 нг/дл (норма 0,9–1,7), ТТГ — 1,8 мкМЕ/мл (норма 0,3–4,2).

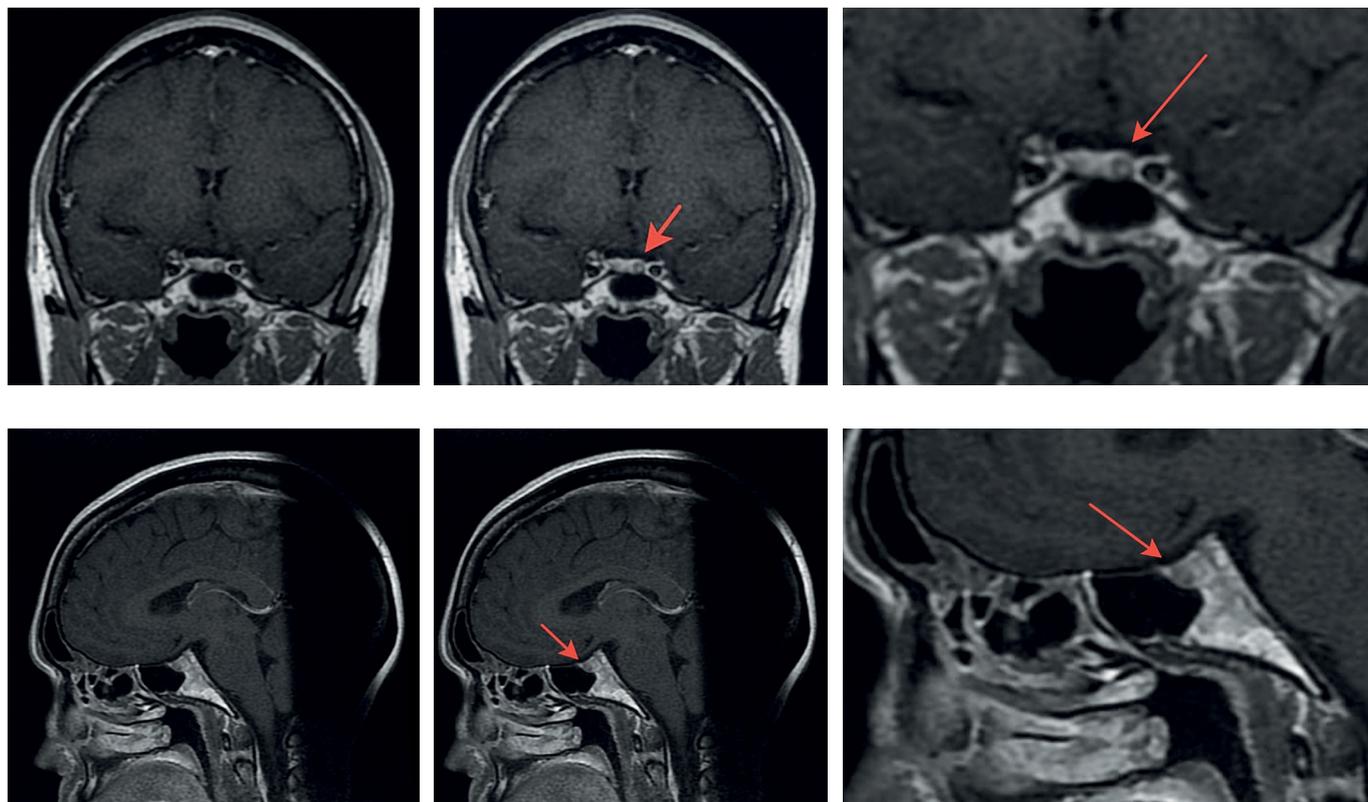


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области. Выделена микроаденома гипофиза.

МРТ головного мозга с внутривенным усилением (15,0 омнискан): на серии томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. Состояние после оперативного лечения (удаления микроаденомы гипофиза). После внутривенного усиления гипофиз однородно гомогенно накапливает контрастное вещество. Ножка гипофиза не отклонена. В режимах T1W, T2 FLAIR и T2W патологических МР-сигналов от вещества мозга не получено. Признаков объемного образования не выявлено. Заключение: органических изменений головного мозга не выявлено.

#### УЗИ щитовидной железы.

Перешеек: 2,3 мм. Расположение типичное. Контуры четкие. Правая доля: 46×16×17 мм. Объем: 6,5 см<sup>3</sup>. Эхогенность смешанная, больше средняя. Эхоструктура неоднородная за счет наличия двух изоэхогенных узловых образований с четкими ровными контурами, с гипоэхогенным ободком в средней трети у задней стенки 7,7×6,5×7 мм и в нижнем полюсе 12×7,6×10 мм с умеренным перинодулярным кровотоком при ЦДК в обоих узлах; за счет наличия множества гипоэхогенных зон неправильной и в меньшем количестве овальной формы. Левая доля: 47×15×15 мм. Объем: 5,5 см<sup>3</sup>. Эхогенность смешанная, больше средняя. Эхоструктура неоднородная за счет наличия множества гипоэхогенных зон неправильной и в меньшем количестве овальной формы. Общий объем: 11,0 см<sup>3</sup>. Кровоток в обеих долях в режиме ЦДК — диффузно повышен. Лимфатические узлы по ходу общей сонной артерии с обеих сторон — без патологических изменений. Заключение: УЗ-признаки аутоиммунного тиреоидита, узлового зоба.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Редкость данной патологии, слабо выраженная клиническая картина центрального тиреотоксикоза на фоне приема β-блокаторов, отсутствие прогрессирования заболевания в описанном нами клиническом случае привели к позднему выявлению микроаденомы гипофиза: от появления клинических симптомов и обращения больной к врачу до диагностирования тиреотропиномы прошло 6 лет.

В дебюте заболевания у данной пациентки тиреотропинома проявила себя изолированным повышением ТТГ на фоне нормального уровня гормонов сТ3, сТ4, что было расценено специалистом как «субклинический гипотиреоз». В дальнейшем лечение и наблюдение больной проходило как пациентки с гипотиреозом: контролировался уровень ТТГ на фоне непрерывного наращивания дозы левотироксина. Однако при заместительной гормонотерапии, несмотря на увеличение дозы левотироксина до 175 мг, подавления ТТГ не отмечалось. Обращает на себя внимание не только отсутствие достижения нормальных уровней ТТГ на фоне проводимого лечения в течение нескольких лет, но и наличие жалоб больной на чувство жара, нарушение сна, сердцебиение, эмоциональную лабильность, частые умеренные головные боли. Вышеперечисленное может служить поводом для специалистов для более широкого обследования таких пациентов и периодического контроля профилей гормонов щитовидной железы сТ3, сТ4 в комбинации с ТТГ для исключения или выявления ТТГ-продуцирующей аденомы.

В представленном нами случае у пациентки отмечался клинически умеренно выраженный тиреотоксикоз, даже несмотря на постоянный прием препаратов левотироксина. Это можно объяснить постоянным приемом  $\beta$ -блокаторов пациенткой, а также соответствует описанным ранее в литературных источниках случаям тиреотропином, где отмечалось, что клинические проявления тиреотоксикоза центрального генеза менее выражены, чем у пациентов с болезнью Грейвса [10].

Уровень ТТГ у больной за весь период заболевания колебался в диапазоне от 4,9 до 15,5 мкМЕ/мл. Это соответствует существующим литературным данным, что ТТГ у пациентов с тиреотропиномами часто может находиться в пределах от субнормальных до слегка повышенных значений — около 10 мкМЕ/мл [9].

В периодической литературе встречается описание клинического случая чрезвычайно высокого уровня ТТГ (288,2 мкМЕ/мл) у пациента с тиреотропиномой и тяжелым гипотиреозом. В этой ситуации заместительная гормонотерапия привела к снижению опухолевой массы гипофиза [11]. Можно предположить, что в этом случае причиной возникновения ТТГ-продуцирующей аденомы у больного явился длительно существующий тяжелый гипотиреоз, приведший к долго существующей продукции высокого уровня ТТГ. Вероятно, поэтому назначение левотироксина привело к улучшению состояния этого пациента и уменьшению аденомы гипофиза. В нашем клиническом случае такого эффекта от приема больной данного препарата не наблюдалось.

В представленном нами клиническом случае у пациентки на фоне долго существующего высокого уровня ТТГ отмечалось увеличение объема щитовидной железы, а также появление в ней узлов. Это соответствует литературным данным, описывающим наличие узлового или многоузлового зоба у большинства больных с тиреотропиномой. Иногда его выявление у этой категории больных при наличии выраженных клинических проявлений тиреотоксикоза и отсутствии правильной диагностики приводит к тиреоидэктомии, что, в свою очередь, ведет к значительному увеличению опухолевой массы гипофиза, а часто и к рецидивированию многоузлового зоба, если выполнена частичная резекция щитовидной железы [12, 13].

Ранее существующие наблюдения позволили сделать вывод, что тиреотропиномы — медленно растущие опухоли гипофиза [14, 15]. В пользу этого утверждения говорит и наш клинический случай, в котором, несмотря на существование ТТГ-продуцируемой аденомы около 6 лет, нарушений полей зрения и больших размеров аденомы у пациентки не отмечалось.

Клиническая значимость раннего выявления данного редкого заболевания несомненна, но имеет определенные диагностические и терапевтические трудности. Неспособность вовремя распознать тиреотропиному может привести к нежелательным последствиям, таким как ошибочное удаление щитовидной железы у пациентов с центральным гипертиреозом, а гипердиагностика заболевания — к операциям на гипофизе у пациентов с резистентностью к гормонам щитовидной железы. Ранняя диагностика и лечение ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза могут

предотвратить возникновение таких осложнений, как дефекты зрения из-за сдавления хиазмы зрительного нерва, развитие гипопитуитаризма. При выполнении нашей пациентке первичной МРТ головного мозга без внутривенного контрастного усиления микроаденома гипофиза не выявлена, что отсрочило время постановки правильного диагноза.

По данным исследования E. Malchiodi и соавт., наблюдавших 68 больных после проведенной трансфеноидальной аденомэктомии по поводу тиреотропиномы, рецидивы заболевания в этой категории пациентов редки и составляют 3% случаев, недостаточность других тропных гормонов после операции развивается у 9% больных [16]. Трехлетнее наблюдение пациентки после выполненной трансфеноидальной аденомэктомии показало отсутствие рецидива заболевания и нарушений со стороны секреции других тропных гормонов гипофиза. Больная в настоящий момент не имеет жалоб и отмечает значительное улучшение самочувствия после проведенного оперативного лечения. Своевременное выявление и лечение этой категории больных значительно улучшают их качество жизни и прогноз заболевания.

Приведенный клинический случай должен привлечь внимание эндокринологов на проблемы ранней диагностики тиреотропином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Тиреотропинома в дебюте заболевания проявляет себя изолированным повышением ТТГ на фоне нормального уровня гормонов щитовидной железы сТ3, сТ4.
2. Клинические проявления центрального гипертиреоза у пациентов с тиреотропиномой слабо выражены при приеме  $\beta$ -блокаторов.
3. При микроаденоме гипофиза МРТ без внутривенного контрастного усиления дает ложноотрицательный результат.

## 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.** Климчук А.В. — концепция статьи, работа с пациентом, анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Яцков И.А. — анализ публикаций, интерпретация результатов, внесение существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Бублей К.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Энзель Д.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Щербаков А.С. — сбор и систематизация данных, 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.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Кутин М.А., и др. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — Т. 76. — №3. — С. 26-33. [Kalinin PL, Fomichev DV, Kutin MA, et al. Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations). *Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» imeni N.N. Burdenko.* 2012;76(3):26-33. (In Russ.)].
2. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В., и др. Клинические рекомендации «Хирургическое лечение аденом гипофиза». М.: НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко; 2014. [Kalinin PL, Kadashev BA, Fomichev DV, et al. *Clinical guidelines «surgical treatment of pituitary adenoma».* Moscow: Research Institute of Neurosurgery. acad. N.N. Burdenko; 2014. (In Russ.)].
3. Aflori ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2014;117(3):379-394. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1354-5>
4. Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National Incidence and Prevalence of TSH-Secreting Pituitary Adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):626-635. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>
6. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Шишкина Л.В., и др. Клинико-морфологические характеристики, диагностические критерии и результаты хирургического лечения ТТГ-секретирующих аденом гипофиза // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80. — №6. — С. 24-35. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, et al. Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2016;80(6):24-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201680624-35>
7. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg.* 2014;121(6):1462-1473. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
8. Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю., и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — №2. — С. 68-73. [Przhialkovskaya EG, Gazizova DO, Grigoriev AYU, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (Case report). *Clinical and experimental thyroidology.* 2011;7(2):68-73. (In Russ.)].
9. Wang EL, Qian ZR, Yamada S, et al. Clinicopathological characterization of TSH-producing adenomas: special reference to TSH immunoreactive but clinically non-functioning adenomas. *Endocr Pathol.* 2009;20(4):209-220. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-009-9094-y>
10. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. *TSH-producing adenomas.* In: Jameson JL, Degroot LJ, editors. *Endocrinology.* 7th ed. USA: W.B. Saunders Pub.; 2015.
11. Arimura H, Askoro R, Fujio S, et al. A Thyroid-stimulating Hormone (TSH) Producing Adenoma in a Patient with Severe Hypothyroidism: Thyroxine Replacement Reduced the TSH Level and Tumor Size. *NMC Case Report J.* 2020;7(1):17-21. doi: <https://doi.org/10.2176/nmccrj.cr.2018-0323>
12. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000351007>
13. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2016. — Т. 12. — №4. — С. 39-45. [Fad'eyev VV. Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours. *Clinical and experimental thyroidology.* 2016;12(4):39-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016439-45>
14. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA.* 2017;317(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
15. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., и др. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 39-45. [Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova Yul, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(1):39-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763139-45>
16. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2069-2076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4376>

Рукопись получена: 27.12.2021. Одобрена к публикации: 09.03.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Климчук Анастасия Васильевна, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7 [295051, Lenin boulevard 5/7, Simferopol, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; SPIN-код: 9731-0233; e-mail: [anastasiya-klim@mail.ru](mailto:anastasiya-klim@mail.ru)

Яцков Игорь Анатольевич [Igor A. Yatskov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; SPIN-код: 2395-5710; e-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru)

Энзель Дарья Анатольевна [Darya A. Enzel]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-6040>; SPIN-код: 1562-6700; e-mail: [darya.enzel@yandex.ru](mailto:darya.enzel@yandex.ru)

Бублей Константин Викторович [Konstantin V. Bublej]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-602X>; SPIN-код: 6563-5349; e-mail: [bublej.99@mail.ru](mailto:bublej.99@mail.ru)

Щербаков Аким Сергеевич [Akim S. Sherbakov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5014>; SPIN-код: 8071-2981; e-mail: [akim.sherbakov2000@gmail.com](mailto:akim.sherbakov2000@gmail.com)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Яцков И.А., Бублей К.В., Энзель Д.А., Щербаков А.С. ТТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза: проблемы диагностики в дебюте заболевания // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 44-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12860>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Yatskov IA, Bublej KV, Enzel DA, Shcherbakov AS. TSH-producing pituitary microadenoma: diagnostic problems in the debut of the disease. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):44-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12860>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГИПОПИТУИТАРИЗМА ВСЛЕДСТВИЕ ГИПОФИЗИТА В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19



© Н.Ю. Горбова\*, В.П. Владимирова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ЦЕЛЬ.** Представление первого клинического случая частично обратимого гипопитуитаризма у пациентки с подтвержденным гипофизитом после перенесенной инфекции COVID-19.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** У пациентки с клиническими проявлениями гипопитуитаризма после перенесенного COVID-19 были проанализированы клиническая картина, лабораторные показатели и данные МРТ в динамике.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентки 35 лет развились клинические симптомы гипопитуитаризма через 2 мес после подтвержденной инфекции COVID-19. Лабораторное обследование подтвердило пангипопитуитаризм, на МРТ — признаки гипофизита. Через 4 мес симптомы стали менее выраженными и появились признаки восстановления по лабораторному обследованию: уровни кортизола сыворотки крови, адренкортикотропного гормона, пролактина, тиреотропного гормона, свободных тироксина и трийодтиронина — в норме. Однако гипогонадизм и гипокортицизм сохранялись. По данным МРТ проявления гипофизита уменьшились. Полное восстановление гипофизарно-гонадной и гипофизарно-тиреоидной оси зарегистрировано в октябре 2021 г. с восстановлением менструального цикла, но сохраняется вторичный гипокортицизм.

**ВЫВОДЫ.** Приводятся доказательства отсроченного поражения гипофиза после заражения вирусом COVID-19 с частичным восстановлением его функции и структуры. На данный момент механизмы воздействия не совсем понятны, необходим дальнейший сбор данных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** новая коронавирусная инфекция; COVID-19; гипофизит; гипофиз; магнитно-резонансная томография.

## HYPOPHYSITIS AND REVERSIBLE HYPOPITUITARISM DEVELOPED AFTER COVID-19 INFECTION — A CLINICAL CASE REPORT

© Natalia Y. Gorbova\*, Viktoria P. Vladimirova, Liudmila Y. Rozhinskaya, Zhanna Y. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**AIM.** To present a clinical case of reversible hypopituitarism due to hypophysitis developed after COVID-19 infection.

**MATERIALS AND METHODS.** A patient with residual clinical manifestations of hypopituitarism underwent clinical evaluation at the time of symptoms of hypopituitarism and in follow-up. Morning serum cortisol (171–536 nmol/l) was measured by electrochemiluminescence immunoassay. Morning ACTH (7.2–63.3 pg/ml), prolactin (66–436 mU/l), TSH (0.25–3.5 mIU/L), fT4 (9–19 pmol/l) and fT3 (2.6–5.7 pmol/l) were measured by chemiluminescence immunoassay. Data were analyzed throughout the course of the disease.

**RESULTS.** A 35-year-old female developed clinical symptoms of hypopituitarism two months after recovery from a confirmed COVID-19 infection. Laboratory investigation confirmed hypocorticism, hypothyroidism, hypogonadism and the patient was prescribed appropriate hormonal therapy in January 2021. Four months later the symptoms were alleviated (April 2021) and there were signs of recovery shown by imaging and hormonal: morning serum cortisol 227 nmol/l, morning ACTH 33.96 pg/ml, prolactin 68.3 mU/l, TSH 2.626 mIU/L, fT4 10.75 pmol/l, fT3 3.96 pmol/l. Thyroid hormone was discontinued, but hypogonadism and hypocorticism persisted with estradiol — 51.48 pmol/l, 24h urine cortisol level — 41.8 nmol/day. MRI results showed that the signs of hypophysitis were alleviated in comparison with MRI from January 2021. Full recovery of pituitary axis was reported in October 2021, with recovery of normal menstrual cycle. Furthermore, hormonal profile was likewise normal.

**CONCLUSION.** This report provides evidence of delayed damage to the pituitary gland after infection with the COVID-19, with recovery of its function and structure. To date, the mechanisms of such an impact are not entirely clear; further collection of data on such cases and analysis is required.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; hypophysitis; pituitary; magnetic resonance imaging.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) значительным образом влияет на социальную жизнь, бросает вызовы системам здравоохранения по всему миру. По мере того, как накапливаются данные, становится очевидно, что осложнения могут коснуться любых органов и систем, в том числе и эндокринной. В первом

масштабном российском исследовании 3480 пациентов, больных COVID-19, 13,6% имели диабет 2 типа, который значительно повышал риск летального исхода [1].

Европейское эндокринологическое общество указывает на большее количество осложнений COVID-19 в группе больных сахарным диабетом и делает акцент на тщательном контроле гликемического профиля для снижения риска заражения [2]. Также в литературе



рассматривается ведение пациентов с ожирением, надпочечниковой недостаточностью, болезнью Иценко–Кушинга, несхарным диабетом, остеопорозом [3–7]. Однако исследований отдаленного влияния COVID-19 на гипоталамо-гипофизарную систему по-прежнему мало. По этой причине мы описываем уникальный случай пациентки с впервые возникшим гипофизитом и, как следствие, пангипопитуитаризмом в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19.

#### Представление клинического случая

Пациентка А., 35 лет, с начальными проявлениями рассеянного склероза (по данным медицинской доку-

ментации) и перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (ЭНЦ), 19.04.2021 с жалобами на отсутствие менструаций в течение 4 мес, снижение оволосения на лобке и подмышечных впадинах, периодически общую и мышечную слабость, «дрожание мышц».

С 2018 г. пациентку беспокоят головные боли — при МРТ головного мозга заподозрили рассеянный склероз. Наблюдается у невропатолога, лечение не назначали. Регулярно выполняла МРТ головного мозга из-за предполагаемого рассеянного склероза, и в августе 2020 г. при очередном исследовании обнаружили кисту кармана Ратке (рис. 1).

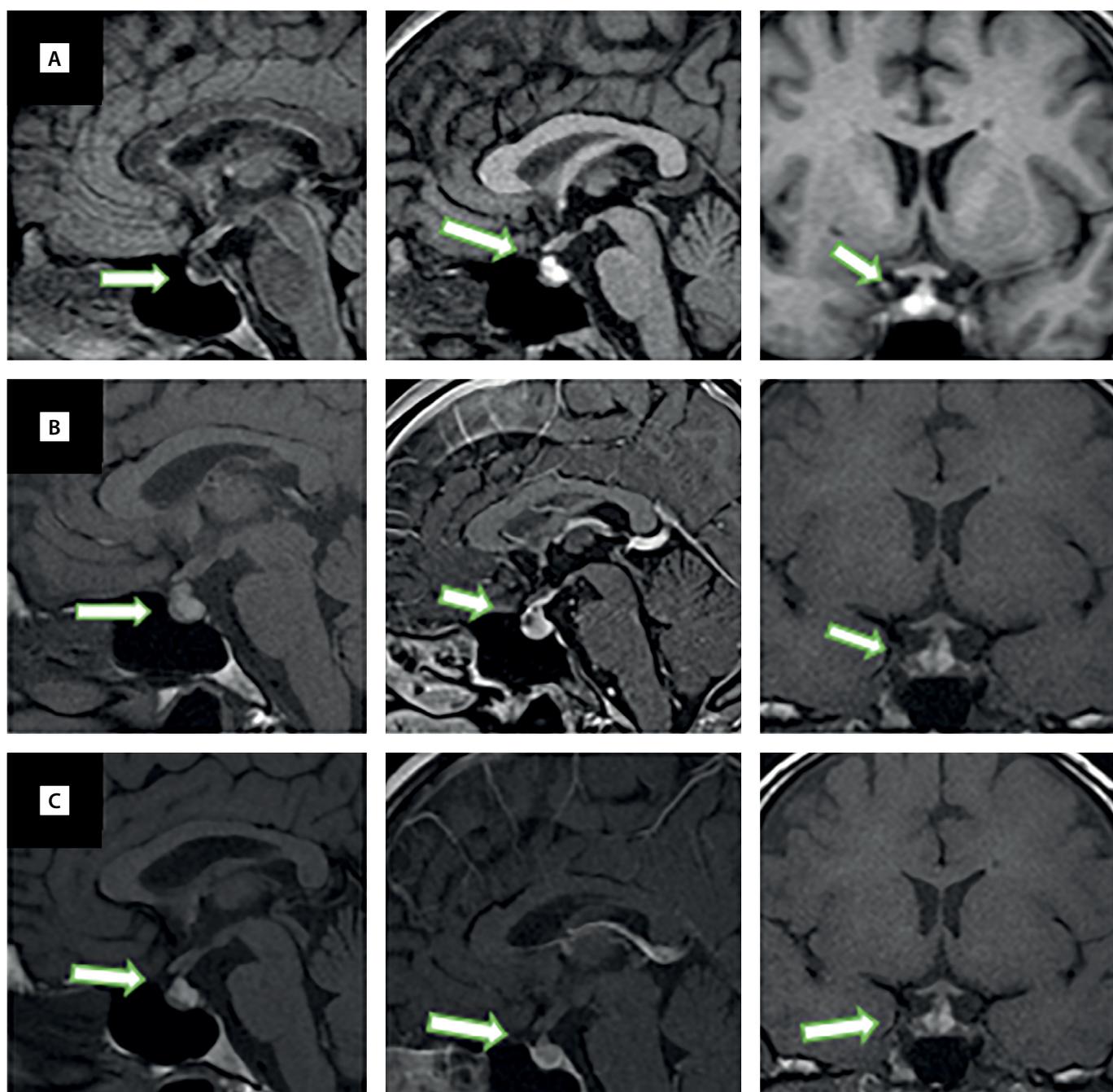


Рисунок 1. МРТ гипофиза в динамике.

T1-взвешенные изображения до введения контраста, сагиттальный срез (левая колонка), T1-взвешенные изображения после введения контраста, сагиттальный срез (средняя колонка), T1-взвешенные изображения после введения контраста, фронтальный срез (правая колонка). А — август 2020 г.: впервые выявленная киста кармана Ратке. В — январь 2021 г.: увеличение кисты кармана Ратке, утолщение воронки гипофиза. С — апрель 2021 г.: уменьшение кисты кармана Ратке, отсутствие утолщения воронки гипофиза.

В октябре-ноябре 2020 г. перенесла COVID-19-инфекцию в легкой форме (потеря обоняния, вкуса, субфебрильная температура), подтвержденную положительным ПЦР-тестом. Через 2 мес впервые отметила отсутствие менструаций, снижение оволосения в подмышечных впадинах, на лобке, нарастание слабости, присоединились тошнота, головокружения, потеря веса, спазмы мышц, ломота в суставах.

При лабораторном обследовании по месту жительства на момент пика жалоб (январь 2021) выявлены признаки пангипопитуитаризма: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, гиперпролактинемия, дефицит соматотропного гормона: клинические и лабораторные признаки несахарного диабета отсутствовали (табл. 1).

Лечение было назначено спустя месяц от появления первых признаков гипопитуитаризма — пациентка получала заместительную терапию гидрокортизоном 20 мг в сутки, левотироксином 50 мкг ежедневно натошак и каберголином 1 мг в неделю. Через несколько недель от начала приема гидрокортизона отметила появление избыточной энергии, повышенной активности, в связи с этим самостоятельно снизила дневную дозу гидрокортизона до 5 мг, иногда вовсе пропускала дневную зону (принимала на 10 мг гидрокортизона утром). Самостоятельно отменила прием левотироксина в апреле 2021 г., длительность терапии составила 2 мес. Приведенные данные лабораторных анализов от апреля 2021 г. — на фоне отмены левотироксина, в дальнейшем данный препарат не принимала. На МРТ через 2 мес после перенесенной коронавирусной инфекции обнаружены увеличение раннее выявленной кисты кармана Ратке, а также утолщение воронки гипофиза, признаки инфундибулогипофизита (см. рис. 1).

При стационарном исследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (апрель 2021 г.) клинических признаков гипокортицизма и гипотиреоза выявлено не было, что подтверждали результаты лабораторного исследования (табл. 1). Что касается вторичного гипогонадизма, уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов стали нормальными (4,73 и 4,52 соответственно), однако отмечалось значимое снижение эстрадиола — 51,48 пмоль/л (97–592). При этом масса тела оставалась нормальной — 52 кг при росте 166 см,

ИМТ 18,9 кг/м<sup>2</sup>. На фоне отмены гидрокортизона выявлено снижение свободного кортизола в суточной моче до 41,8 нмоль/сут. В связи с этим проведена проба с инсулиновой гипогликемией для выявления скрытой надпочечниковой недостаточности. В ходе теста достигнута истинная гипогликемия (глюкоза сыворотки крови 0,7 ммоль/л), при этом максимальный выброс кортизола составил 410,8 нмоль/л (норма более 500 нмоль/л), подтверждена вторичная надпочечниковая недостаточность. На УЗИ щитовидной железы и органов малого таза — без патологии.

#### Протокол МРТ головного мозга 21.04.2021.

На серии сагиттальных, коронарных и аксиальных томограмм получены изображения суб- и супратенториальных структур головного мозга. В белом веществе больших полушарий, в мозолистом теле, визуализируются множественные суправентрикулярно, перивентрикулярно и юкстакортикально расположенные очаги округлой и овальной формы, с четкими контурами, размерами до 16 мм, без масс-эффекта. Инфратенториальных очаговых образований не выявлено. При контрастном усилении отмечается слабое периферическое контрастирование суправентрикулярных очагов. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система не расширена. Субарахноидальные пространства не расширены. Определяется увеличение размеров гипофиза: вертикальный — 10 мм, поперечный — 17 мм, переднезадний — 10 мм. Верхний контур гипофиза на 2,5 мм от хиазмы. В проекции кармана Ратке имеется образование неправильной формы, гипоинтенсивное на T2-взвешенных изображениях и гиперинтенсивное на T1-взвешенных изображениях, размерами 8×10×9 мм, не накапливающее контрастный препарат. Ткань аденогипофиза компримирована, смещена кпереди, структура аденогипофиза однородна, при контрастном усилении аденогипофиз неоднородно накапливает контрастный препарат. Воронка не утолщена. Задняя доля гипофиза имеет типичный сигнал и локализацию, переход без особенностей.

**Заключение:** МР-картина демиелинизирующего заболевания с признаками обострения. Объемное образование в проекции кармана Ратке (киста кармана Ратке), с положительной динамикой по сравнению с МРТ

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки А. в динамике

Лабораторный тест	Январь 2021	Апрель 2021	Октябрь 2021	Референсный диапазон
Кортизол сыворотки крови утром, нмоль/л	8,56	227	405	171–536
АКТГ сыворотки крови вечером/утром, пг/мл	7,68 (вечером)	33,96 (утром)	33,2 (утром)	7,2–63,3
ТТГ, мМЕ/л	1,26	2,626	2,17	0,25–3,5
Т4св, пмоль/л	6,0	10,75	11,5	9–19
ЛГ, Ед/л	0,95	4,73	-	2,6–12,1
ФСГ, Ед/л	1,86	4,52	-	1,9–11,7
Эстрадиол, пмоль/л	-	51,479	-	97–592
Пролактин общий, мЕд/л	2501	68,3	-	66–436
ИФР-1, нг/мл	95,2	210,7	-	109–284
Натрий, ммоль/л	138	142	-	136–145

от 29.01.2021: уменьшение размеров образования, исчезновение утолщения воронки.

Таким образом, на МРТ головного мозга через 5 мес после перенесенной коронавирусной инфекции обнаружили уменьшение размеров кисты кармана Ратке, отсутствие утолщения воронки, в целом — положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием (см. рис. 1). Также имеются убедительные доказательства частичного восстановления функций гипофиза после пангипопитуитаризма, развившегося в период реконвалесценции COVID-19-инфекции.

Пациентка была выписана с рекомендациями приема гидрокортизона 5–10 мг ежедневно утром и эстроген-гестагенного препарата, содержащего эстрадиола гемигидрат 2 мг и дигидрогестерон 10 мг, 3 мес с перерывом в 2–2,5 мес и последующего динамического наблюдения.

При амбулаторном осмотре в октябре 2021 г. предъявляет жалобы на снижение либидо, набор 8 кг за 6 мес. Принимала в среднем 15 мг гидрокортизона в сутки. После отмены эстроген-гестагенного препарата в июле 2021 г. менструации отмечены в августе и октябре 2021 г. самостоятельно. При осмотре: рост 166 см, масса тела 60 кг (прибавка 8 кг за 8 мес). При обследовании уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизол крови утром были в норме на фоне 1,5 дневной отмены гидрокортизона (см. табл. 1), однако отмечалось снижение уровня кортизола суточной мочи до 199,41 мкг/сут при референсных значениях лаборатории 380–940 мкг/сут. Рекомендован прием гидрокортизона в дозе не более 10 мг утром. Наблюдение продолжается.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гипофизит — это гетерогенная группа заболеваний, ассоциированная с воспалительными процессами sellar-

ной и/или параселлярной области, что может приводить к дефициту функций гипофиза и /или масс-эффектам [8].

По этиологии гипофизит делят на первичный и вторичный (табл. 2).

К самому распространенному (около 68%) относят лимфоцитарный гипофизит, сопровождающийся лимфоцитарной инфильтрацией ацинусов гипофиза и интерстиция, женщины болеют в 4 раза чаще. Гранулематозный гипофизит встречается в 20% случаев, на препаратах присутствуют гранулы, гигантские многоядерные клетки, лимфоциты. Более редкий IgG4 гипофизит может выявляться у 4% пациентов, чаще встречается у мужчин, морфологически представлен мононуклеарными клетками, IgG4-положительными плазматическими клетками, фиброзом. Такой тип гипофизита положительно отвечает на терапию глюкокортикостероидными препаратами, что является одним из диагностических критериев (табл. 3); также для подтверждения необходима биопсия, подтверждающая системность заболевания, высокий титр IgG4 и характерную МРТ-картину [8].

Воспаление гипофиза приводит к недостаточности гормонов гипофиза и увеличению этой железы [9]. Воспалительный и инфильтративный процесс гипофиза может привести к компрессии хиазмы и дефектам полей зрения, снижению цветовой чувствительности и остроты зрения. Также описываются головная боль с/без тошноты, рвота.

Эндокринная манифестация включает в себя дефицит передней доли гипофиза и нейрогипофиза (несахарный диабет), а также гипо- или чаще гиперпролактинемия. Этиология гипофизита влияет на спектр развития эндокринных дисфункций. Например, при лимфоцитарном гипофизите секреция гормонов чаще снижается в следующей последовательности: АКТГ, гонадотропины, ТТГ, СТГ, однако описаны и изолированные гормональные дефициты; также чаще в острую фазу встречается гиперпролактинемия [9].

Таблица 2. Этиология гипофизита

Первичный гипофизит	Вторичный гипофизит	
Лимфоцитарный гипофизит	Аутоиммунные эндокринопатии	Системные аутоиммунные заболевания
Гранулематозный гипофизит	Аутоиммунные полигландулярные синдромы	Синдром Шегрена
IgG-4-ассоциированный гипофизит	Тиреоидит Хашимото	Системная красная волчанка
Ксантоматозный гипофизит	Болезнь Грейвса	Болезнь Бехчета
Некротизирующий гипофизит	Сахарный диабет 1 типа	Первичный билиарный цирроз
Смешанные формы (лимфогранулематозный, ксантогранулематозный гипофизит)	Болезнь Аддисона	Неврит зрительных нервов
		Атрофический гастрит
		Миокардит
		Болезнь Крона
		Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
		Аутоиммунный гепатит

Таблица 3. Диагностика гипофизита

Предположительная этиология	Исследования
Лимфоцитарный гипофизит	АТ ТПО. Антинуклеарные антитела. Антитела к цитоплазматическому антигену anti-La, антитела к белку, связанному с РНК-полимеразой-3, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к гипофизу
Гранулематозные повреждения	Рентгенография грудной клетки, измерение интерферона гамма при наличии в анамнезе путешествий или туберкулеза. Сывороточный АПФ при подозрении на саркоидоз. АНЦА-антитела. Анализ цереброспинальной жидкости на глюкозу, белок, олигоклональные полосы иммуноглобулинов. КТ или сцинтиграфия
IgG4-ассоциированное заболевание	Уровни иммуноглобулинов, особенно IgG4. ПЭТ со фтор-дезоксиглюкозой для подтверждения активности заболевания
Гистиоцитоз клеток Лангерганса	Исследование скелета, сканирование всего тела с ФДГ для определения активности заболевания
Герминома	Сывороточный или цереброспинальный альфа-фетопротеин и ХГЧ
Другая инфильтративная/инфекционная этиология	Лактатдегидрогеназа, клинический анализ крови, общий анализ мочи. Визуализация. Анализ цереброспинальной жидкости (цитология, олигоклональные полосы иммуноглобулинов)

**Примечание.** АТ ТПО — антитела к тиреопероксидазе; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АНЦА — антитела к цитоплазме нейтрофилов (диагностика аутоиммунных заболеваний); ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ФДГ — фтордезоксиглюкоза; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

Для лабораторной диагностики гипофизита исследуют широкий спектр гормонов и некоторые биохимические показатели: кортизол, АКТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), СТГ, эстрадиол (для женщин до менопаузы)/тестостерон, ЛГ, ФСГ, свободный Т4, ТТГ, пролактин, осмоляльность плазмы/мочи, электролиты. Рутинные базовые исследования (общеклинический анализ крови, почечный, печеночный профиль, маркеры костного обмена, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) могут пролить свет на понимание природы системного процесса.

Для визуализации гипофиза предпочтительным методом считается МРТ с контрастированием гадолинием. Изменения на МРТ, подозрительные на гипофизит, включают: быстрое, интенсивное и гомогенное усиленное накопление препарата гипофизом, без видимой патологии ножки гипофиза, у пациентов с несладким диабетом отсутствует сигнал (свечение) от задней доли. Чаще повреждения распространяются симметрично супраселлярно, а также на прилежащую твердую оболочку, формируя «хвост твердой оболочки». Данные находки наиболее выражены у пациентов с классическим лимфоцитарным гипофизитом. Нередко присутствует «пустое турецкое седло», предположительно является результатом атрофии при затихании инфекционного процесса [9].

Прогноз для пациента определяется течением основного заболевания и степенью его компенсации, однако в большинстве случаев гормональные дефициты необратимы и прогрессируют со временем.

Целью лечения является компенсация гипопитуитаризма и ликвидация (если это возможно) воспалительного процесса в гипофизе, смягчение масс-эффекта увеличенного гипофиза.

Описываемый нами случай интересен тем, что у нашей пациентки ранее предполагался рассеянный скле-

роз. В литературе описано всего несколько случаев сочетания гипофизита и рассеянного склероза, один из них представлен J. Rena и соавт. [10]. Авторы приводят клинический случай 13-летнего ребенка с остро развившимися признаками несладкого диабета, подтвержденного лабораторно. В день осмотра присутствовали менингизм и болезненная потеря зрения левого глаза. У ребенка были исключены аутоиммунные причины гипофизита и подтвержден лимфоцитарный генез. По данным МРТ определяли с одной стороны утолщение воронки гипофиза, с другой — очаги, характерные для рассеянного склероза на T2-взвешенных изображениях. При лечении пульс-терапией метилпреднизолоном клиническая симптоматика уменьшилась, зрение частично восстановилось.

Однако в цитируемом случае не было зафиксировано связи с предшествующей инфекцией, что присутствовало у нашей пациентки, которая перенесла новую коронавирусную инфекцию за 2 мес до проявлений гипофизарной патологии.

Новая коронавирусная инфекция имеет множество клинических проявлений, в том числе затрагивающих эндокринную систему. К настоящему моменту еще не описаны случаи прямого воздействия COVID-19-инфекции на гипофиз или гипоталамус. Однако имеются доказательства вовлечения гипоталамо-гипофизарной оси у 61 выживших пациентов, переживших SARS-инфекцию [11]. 40% таких пациентов имели лабораторное подтверждение вторичной надпочечниковой недостаточности, которая у большинства разрешилась в течение года. Всего у 5% процентов этих пациентов также присутствовал центральный гипотиреоз. Предполагают, что в основе лежал обратимый гипофизит или повреждение вирусом гипоталамуса (прямое или иммуноопосредованное) [12, 13].

Исследователи из Турции описывают клинический случай пациента 67 лет с развившимся гипопитуитаризмом через 2 мес после перенесенной коронавирусной инфекции. Заболевание манифестировало острой надпочечниковой недостаточностью, также подтвердились вторичный гипотиреоз и гипогонадизм, МРТ-картина соответствовала воспалительному процессу в области гипофиза. Состояние было компенсировано стандартной терапией [14], но указаний на обратимость эндокринных расстройств не было.

Случай нашей пациентки уникален, поскольку имеются лабораторные и инструментальные методы, подтверждающие *обратимый* характер пангипофизита, развившегося в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, а также подтверждение того, что до инфекционного заболевания признаков гипофизита не было по данным МРТ.

Объяснить с точки зрения патогенеза такой характер течения осложнения довольно сложно. Известно, что COVID-19 взаимодействует с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), которые экспрессируются в клетках обонятельного эпителия. Дальнейшее проникновение вируса в ЦНС не совсем понятно, однако патогенез повреждения гипофиза и гипоталамуса может быть связан с экспрессией АПФ2 в этих органах [12]. Щитовидная железа также экспрессирует рецепторы к АПФ2, которые играют ключевую роль в патологических процессах. В обсервационных исследованиях 3,6% пациентов, инфицированных COVID-19, имели какую-либо патологию щитовидной железы [15]. Прямое повреждение ткани щитовидной железы было также подтверждено на аутопсиях, а в одном из исследований заболевания щитовидной железы были ассоциированы с повышенным риском смерти у пациентов [15].

Что касается половых желез, недавнее исследование 81 мужчины, больных коронавирусной инфекцией, показало, что общий тестостерон у пациентов был ниже (хотя и статистически не значимо), а ЛГ был значительно выше по сравнению со 100 здоровыми мужчинами. Авторы говорят о необходимости аккуратной трактовки таких результатов, поскольку любое острое состояние может приводить к нарушению работы гипоталамо-гипофизарной-тестикулярной оси: снижаются уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона [12]. Особенностью нашей пациентки является наличие у нее подтвержденного рассеянного склероза мягкого течения. Благодаря тщательному динамическому наблюдению за состоянием головного

мозга мы имеем серию МРТ до заболевания COVID-19, свидетельствовавших об отсутствии патологии гипоталамо-гипофизарной области, МРТ через 3 мес после перенесенного COVID-19 с признаками гипофизита и МРТ через еще через 3 мес, подтверждающее обратное развитие патологии гипофиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлен клинический случай, демонстрирующий частично обратимый пангипопитуитаризм, развившийся в период реконвалесценции новой коронавирусной инфекции у женщины репродуктивного возраста. Он демонстрирует нетипичное течение заболевания с восстановлением секреции части гормонов (ТТГ, АКТГ) и значимое клиническое улучшение в течение 3 мес с момента манифестации первых клинических признаков недостаточности гипофизарных гормонов, снижение потребности в терапии глюкокортикоидами и возможность отмены тиреоидных гормонов и нормализации уровня ИФР-1. Необходимо дальнейшее наблюдение за течением гипофизита и индивидуальный подбор заместительной терапии с учетом меняющейся потребности в гормональной терапии.

## 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.** Горбова Н.Ю. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию; написание статьи; Владимирова В.П. — существенный вклад в дизайн исследования и интерпретация визуализирующих методов исследования; Рожинская Л.Я. — существенный вклад в дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию; написание статьи; Белая Ж.Е. — существенный вклад в дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию; 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.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1535>
2. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>
3. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, et al. Covid-19 and the endocrine system: A comprehensive review on the theme. *J Clin Med*. 2021;10(13):2920. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10132920>
4. Belaya Z, Golounina O, Melnichenko G, et al. Clinical course and outcome of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome infected with novel coronavirus disease-19 (COVID-19): case presentations. *Endocrine*. 2021;72(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02674-5>
5. Salamanna F, Maglio M, Borsari V, et al. Blood factors as biomarkers in osteoporosis: points from the COVID-19 era. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(9):672-679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.005>
6. Hampson G, Stone M, Lindsay JR, et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis During COVID-19: Systematic Review and Practical Guidance. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(4):351-362. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00858-9>

7. Atmaca A, Demirci I, Haymana C, et al. No association of anti-osteoporosis drugs with COVID-19-related outcomes in women: a nationwide cohort study. *Osteoporos Int*. 2022;33(1):273-282. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06067-2>
8. 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):1013-1031. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101371>
9. 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>
10. Pena JA, Birchansky S, Lotze TE. Lymphocytic Hypophysitis Associated With Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2014;51(4):580-582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.06.005>
11. Lundholm MD, Poku C, Emanuele N, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):580-582. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvaa144>
12. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
13. Frara S, Allora A, Castellino L, et al. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary*. 2021;24(3):465-481. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01148-1>
14. Kaya MG. Pituitary Insufficiency Diagnosed After Coronavirus Disease-19: A Case Report. *Erciyes Med J*. 2021;24(3):465-481. doi: <https://doi.org/10.14744/etd.2021.30676>
15. Shekhar S, Wurth R, Kamilaris CDC, et al. Endocrine Conditions and COVID-19. *Horm Metab Res*. 2020;52(07):471-484. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1172-1352>

Рукопись получена: 01.03.2022. Одобрена к публикации: 24.03.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Горбова Наталья Юрьевна [Natalia Y. Gorbova, resident]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4503-7248>; SPIN-код: 4798-5563; e-mail: [natagosh@yandex.ru](mailto:natagosh@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](mailto:vpv970@gmail.com)

**Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: [Irozhinskaya@gmail.com](mailto:Irozhinskaya@gmail.com)

**Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna Y. Belaya, MD, PhD, Professor]**;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@mail.ru](mailto:jannabelaya@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Горбова Н.Ю., Владимирова В.П., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Клинический случай гипопитуитаризма вследствие гипопизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 50-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12896>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Gorbova NY, Vladimirova VP, Rozhinskaya LY, Belaya ZE. Hypophysitis and reversible hypopituitarism developed after COVID-19 infection — a clinical case report. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):50-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12896>

## ИМЕГЛИМИН: ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА



© К.О. Кузнецов<sup>1\*</sup>, А.А. Саетова<sup>2</sup>, Э.И. Махмутова<sup>2</sup>, А.Г. Бобрик<sup>2</sup>, Д.В. Бобрик<sup>2</sup>, И.Р. Нагаев<sup>2</sup>, А.Д. Хамитова<sup>2</sup>, А.М. Арапиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Имеглимин является первым препаратом в новом классе тетрагидротриазинсодержащих пероральных сахароснижающих средств, называемых «глиминами». Его механизм действия направлен на достижение двойного эффекта: во-первых, на улучшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, во-вторых, на усиление действия инсулина в ключевых тканях, включая печень и скелетные мышцы. На клеточном уровне имеглимин модулирует митохондриальную функцию, что приводит к улучшению клеточного энергетического метаболизма, а также к защите клеток от гибели в условиях избыточного накопления активных форм кислорода. Важно отметить, что механизм действия имеглимина отличается от существующих препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета 2-го типа. Как и препараты инкретинового ряда, имеглимин усиливает секрецию инсулина исключительно глюкозозависимым образом, однако их механизмы действия на клеточном уровне расходятся. Препараты сульфонилмочевины и глиниды функционируют путем закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов для высвобождения инсулина, что также отличается от имеглимина. По сравнению с метформином эффект имеглимина также значительно отличается. Другие основные классы пероральных сахароснижающих средств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2, тиазолидиндионы и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, опосредуют свое действие через механизмы, которые не пересекаются с имеглимином. Учитывая такие различия в механизмах действия, имеглимин может быть использован в составе комбинированной терапии, например с ситаглиптином и метформином. Молекула имеглимина хорошо всасывается ( $T_{max}$ -4), а период полувыведения составляет 5–6 ч, в значительной степени выводится через почки, а также не имеет клинически значимых взаимодействий ни с метформином, ни с ситаглиптином.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** имеглимин; механизм действия; сахарный диабет 2-го типа; противодиабетическое средство; эндокринология.

## IMEGLIMIN: FEATURES OF THE MECHANISM OF ACTION AND POTENTIAL BENEFITS

© Kirill O. Kuznetsov<sup>1\*</sup>, Amina A. Saetova<sup>2</sup>, Elina I. Mahmutova<sup>2</sup>, Andrey G. Bobrik<sup>2</sup>, Darya V. Bobrik<sup>2</sup>, Ildar R. Nagaev<sup>2</sup>, Arina D. Khamitova<sup>2</sup>, Aminat M. Arapieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Bashkir state medical university, Ufa, Russia

Imeglimin is the first drug in a new class of tetrahydrotriazine-containing oral hypoglycemic agents called «glimines». Its mechanism of action is aimed at achieving a double effect, firstly, to improve the function of beta cells of the pancreas, and secondly, to enhance the action of insulin in key tissues, including the liver and skeletal muscles. At the cellular level, imeglimin modulates mitochondrial function, which leads to an improvement in cellular energy metabolism, as well as to the protection of cells from death in conditions of excessive accumulation of reactive oxygen species. It is important to note that the mechanism of action of imeglimin differs from existing drugs used for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Like glucagon-like peptide-1 receptor agonists, imeglimin enhances insulin secretion in an exclusively glucose-dependent manner, but their mechanism of action at the cellular level diverges. Sulfonylureas and glinides function by closing ATP-sensitive potassium channels to release insulin, which is also different from imeglimin. Compared with metformin, the effect of imeglimine is also significantly different. Other major classes of oral antihypertensive agents, such as sodium-glucose transporter-2 inhibitors, thiazolidinediones and  $\alpha$  glucosidase inhibitors mediate their action through mechanisms that do not overlap with imeglimine. Given such differences in the mechanisms of action, imeglimin can be used as part of combination therapy, for example with sitagliptin and metformin. The imeglimine molecule is well absorbed ( $T_{max}$ -4), and the half-life is 5–6 hours, is largely excreted through the kidneys, and also has no clinically significant interactions with either metformin or sitagliptin.

**KEYWORDS:** imeglimin; mechanism of action; type 2 diabetes; antidiabetic agent; endocrinology.



## ВВЕДЕНИЕ

Имеглимин является первым препаратом в новом классе тетрагидротриазинсодержащих пероральных сахароснижающих средств, называемых «глиминами» [1]. В Японии недавно завершилась III фаза клинических исследований имеглимина, по результатам которых он показал значительную и стойкую антигипергликемическую активность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), а также безопасность, хорошую переносимость и отсутствие тяжелой гипогликемии в многочисленных испытаниях, включая комбинации с метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, инсулином и другими классами противодиабетических препаратов [1–3].

Механизм действия имеглимина уникален и отличается от других основных классов пероральных сахароснижающих средств. Он нацелен на достижение двойного эффекта: потенцирование действия инсулина и устранение дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [4]. Механизм действия имеглимина в целом хорошо согласуется с нынешним пониманием патофизиологии СД2. Генетическая предрасположенность, а также факторы окружающей среды, включая переизбыток и низкую физическую активность, являются главными предикторами заболевания [5]. Резистентность к инсулину возникает в нескольких тканях, включая скелетные мышцы и печень, где эффект инсулина на подавление выработки глюкозы ослабевает [6].

На молекулярном уровне дисфункция является характерной чертой СД2, она способствует как формированию дефектов  $\beta$ -клеток [7, 8], так и развитию инсулинорезистентности [9, 10]. Важность митохондриальной функции подчеркивается существованием редких унаследованных форм СД2, которые являются результатом мутаций в митохондриальной ДНК [11]. Митохондриальная дисфункция проявляется несколькими способами. В некоторых тканях были описаны дефицитный окислительный метаболизм и снижение генерации АТФ наряду с более специфичными дефектами, приводящими к уменьшению или неполному окислению жирных кислот, которые являются причиной накопления липидов в клетках [12, 13]. Дефекты функции митохондриальной дыхательной цепи также вызывают образование активных форм кислорода (АФК) [12], что имеет явную причинную роль в патофизиологии СД2 [14]. Никотинамидадениндинуклеотид ( $NAD^+$ ) является важным ко-фактором, необходимым для нормальной митохондриальной функции, а также для поддержания других основных клеточных функций [15]. Важно отметить, что нарушение метаболизма  $NAD^+$  связано с развитием многих метаболических заболеваний, включая ожирение и СД2 [16]. Кроме того, было показано, что экзогенный никотинамид, предшественник  $NAD^+$ , усиливает функцию островковых  $\beta$ -клеток, что говорит о действии имеглимина через моделирование митохондриальной функции [17].

На сегодняшний день существует несколько классов терапевтических средств для лечения СД2 [18]. Однако, несмотря на свою неоспоримую эффективность, каждый класс имеет различного рода недостатки [18, 19]. Таким образом, существует постоянная потребность в поисках новых методов лечения, нацеленных на основные аспекты патогенеза и имеющих минимальное количество

побочных эффектов. Уникальный механизм действия имеглимина согласуется с современными знаниями патогенеза заболевания и может быть использован в будущей парадигме лечения СД2.

Настоящий обзор литературы выполнен с целью критической оценки собранного материала. Авторами был произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Science Direct Scopus и Web of Science. Условиями поиска было наличие слов «Imeglimin», «type 2 diabetes» и «mechanism of action» в заголовках, аннотациях и ключевых словах. Методологическую оценку исследований проводили в соответствии со стандартами PRISMA, включая оценку систематической ошибки. Авторы независимо друг от друга проанализировали статьи, релевантные условиям поиска. Разногласия между авторами относительно приемлемости разрешались путем консенсуса. В поиск включались статьи и аннотации только на английском языке. Анализу подвергали полные тексты статей и их аннотации.

### Имеглимин и устранение дисфункции $\beta$ -клеток поджелудочной железы

#### Исследования на людях

Прямые доказательства увеличения глюкозостимулированной секреции инсулина (ГССИ) были получены в исследовании трансляционной медицины, в котором выброс инсулина в ответ на гипергликемию был существенно усилен (+112%) после 7 дней терапии имеглимином по сравнению с плацебо [20]. Кроме того, имеглимин значительно снижал соотношение проинсулин/инсулин во II фазе клинических испытаний [2], что также говорит об улучшении функции  $\beta$ -клеток.

#### Исследования на животных

Хороший эффект имеглимина в улучшении функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы был описан в нескольких исследованиях. Имеглимин снижал гипергликемию как у крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином (СТЗ), так в моделях крыс Гото-Какизаки (ГК), которые характеризуются первичным дефектом количества и функции  $\beta$ -клеток [21]. Также в этих моделях было отмечено повышение инсулинового индекса при проведении пероральных тестов на толерантность к глюкозе [21], так же, как и в модели крысы Цукера [22]. Лечение имеглимином заметно потенцировало ГССИ *in vivo* как у худых, так и у крыс с избыточным весом [23]; аналогичный эффект был отмечен у мышей, употреблявших пищу с высоким содержанием жиров и сахарозы [24].

Прямой эффект имеглимина на функцию  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы был показан в нескольких аспектах. Во-первых, первая фаза глюкозозависимой секреции инсулина была увеличена до 6 раз в изолированной перфузированной модели поджелудочной железы, полученной от крыс с СТЗ-диабетом [21]. Во-вторых, прямой эффект на усиление секреции инсулина в присутствии высокого уровня глюкозы наблюдался в островках поджелудочной железы, полученных от нормальных крыс [23]. В-третьих, было установлено, что инкубация изолированных островков поджелудочной железы, полученных от крыс ГК и от крыс с СТЗ-диабетом, с имеглимином *in vitro* может частично восстанавливать

глюкозочувствительную секрецию инсулина [25]. Необходимо отметить, что не было обнаружено никакого влияния имеглимина на секрецию инсулина при низком уровне глюкозы в отличие от препаратов сульфонилмочевины (толбутамид), которые стимулируют высвобождение инсулина из островков в модели крыс ГК, инкубированных с низким содержанием глюкозы в параллельном эксперименте.

Таким образом, многочисленные доклинические эксперименты, включающие подходы *in vivo* и *in vitro*, выявили последовательный и сильный эффект имеглимина на улучшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы путем усиления высвобождения инсулина исключительно глюкозозависимым способом.

#### Повышение количества $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы

В дополнение к прямому эффекту усиления ГССИ, который был обнаружен в вышеописанных исследованиях *in vitro*, был выявлен защитный эффект имеглимина, направленный на снижение гибели  $\beta$ -клеток в ответ на воздействие цитокинов или высокого уровня глюкозы [21]. Наличие таких эффектов свидетельствует о том, что имеглимин может иметь более долгосрочные преимущества для предотвращения потери функциональной  $\beta$ -клеточной массы при СД2. Чтобы подтвердить данную гипотезу, долгосрочные эффекты имеглимина были изучены в модели крыс Цукера, которая является экстремальной моделью СД2, вызванной ожирением, связанным с недостаточным количеством и повышенной гибелью  $\beta$ -клеток [26]. В этом контексте лечение имеглимином в течение 5 нед ослабляло снижение пула  $\beta$ -клеток, которое обычно наблюдается в этой модели; такой эффект, по-видимому, был вызван умеренным увеличением пролиферации  $\beta$ -клеток и снижением их гибели от апоптоза [22].

#### Имеглимин и усиление действия инсулина

##### Клинические данные

В III фазе клинических исследований монотерапии имеглимином в течение 24 нед было выявлено значительное влияние на индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index), которое коррелировало с результатами глюкозного клэмп-теста [27]. В частности, средние значения QUICKI были увеличены на 0,0093 у пациентов, получавших имеглимин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ( $P=0,005$ ) спустя 24 нед терапии [28]. Аналогичное влияние на индекс Stumvoll — альтернативная расчетная оценка чувствительности к инсулину [29] — было отмечено во II фазе клинических исследований [28].

##### Функциональные эффекты в животных и клеточных моделях

В дополнение к заметному эффекту устранения дисфункции  $\beta$ -клеток имеются данные, которые указывают на то, что имеглимин может усиливать действие инсулина.

В модели мышей, употреблявших пищу с повышенным содержанием жиров и сахарозы, лечение имеглимином усиливало сахароснижающий эффект экзогенного инсулина [24]. Также сообщалось об инсулиносенситивизи-

рующем эффекте молекул в печени и скелетных мышцах; это было определено путем измерения степени фосфорилирования протеинкиназы В в ответ на экзогенный инсулин [24]. В той же модели длительное лечение имеглимином уменьшало стеатоз печени, что свидетельствует об улучшении чувствительности печени к инсулину [24]. На фоне лечения имеглимином в течение 45 дней было отмечено повышение поглощения  $^{14}\text{C}$ -2-дезоксиглюкозы скелетными мышцами *in vivo* у крыс с СТЗ-диабетом [21]; этот эффект согласуется с улучшением чувствительности к инсулину, но также, вероятно, на него повлияло улучшение секреции инсулина. Также было показано, что имеглимин опосредует инсулиноподобный эффект на поглощение глюкозы *in vitro* [21].

Имеглимин оказывает дозозависимое ингибирование синтеза глюкозы в печени, что было доказано на гепатоцитах, полученных от первично культивируемых крыс (Wistar); аналогичный эффект был показан при инкубации *in vitro* срезов печени, полученных от инсулинорезистентных крыс Цукера [21]. Вышеупомянутый эффект имеглимина на ингибирование глюконеогенеза в изолированных гепатоцитах крыс также был воспроизведен в других экспериментах [30] и, по-видимому, аналогичен эффекту метформина; однако основные механизмы действия имеглимина и метформина различны (табл. 1).

В другом экспериментальном исследовании проводили эугликемический гиперинсулинемический клэмп для оценки влияния терапии имеглимином на чувствительность к инсулину. После 2 нед лечения крыс с СТЗ-диабетом общая скорость инфузии глюкозы, необходимая для поддержания эугликемии, была значительно увеличена (+215%;  $P<0,01$ ), что указывает на существенное улучшение чувствительности всего организма к инсулину. Базальная эндогенная продукция глюкозы существенно не пострадала; однако при наличии гиперинсулинемии у крыс, получавших имеглимин, было отмечено значительное снижение производства глюкозы в печени по сравнению с контрольной группой (–40%;  $P<0,05$ ) [28]. Напротив, R.J. Perry и соавт. не наблюдали значительного влияния имеглимина на весь организм или на чувствительность печени к инсулину у крыс с избыточным весом после 2 нед терапии [23]. Причины такого несоответствия неизвестны, но они, вероятно, обусловлены различными видами исследуемых крыс, разными путями введения препарата, а также клэмпом на разных уровнях глюкозы. Кроме того, могут потребоваться более длительные периоды лечения для получения четкого воздействия на чувствительность к инсулину, поскольку улучшение у мышей в исследовании G. Vial и соавт. наблюдалось после 6 нед лечения имеглимином [24].

В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что имеглимин усиливает действие инсулина *in vivo*. Также были описаны прямые эффекты подавления глюконеогенеза в гепатоцитах и стимулирования поглощения глюкозы в клетках скелетных мышц.

#### Молекулярные механизмы действия имеглимина

##### Улучшение функции митохондрий

Учитывая влияние имеглимина на разные органы и типы клеток, неудивительно, что эффекты, связанные

Таблица 1. Сравнительная характеристика механизма действия имеглимина и метформина

Имеглимин	Метформин
<b><i>In vivo</i> (клинические исследования)</b>	
↑ Глюкозозависимая секреция инсулина [20]. Доказано снижение инсулинорезистентности — QUICKI, Stumvoll [28]	Не сообщалось о влиянии на секрецию инсулина [20, 52]. Нет явного увеличения чувствительности к инсулину [52]
<b><i>In vivo</i> (доклинические исследования)</b>	
↑ Глюкозозависимая секреция инсулина [24]. ↑ Утилизация глюкозы. ↑ Чувствительность к инсулину. ↑ Передача сигналов инсулина [21, 24]	Не влияет на секрецию инсулина [52] ± Повышение чувствительности к инсулину [52]
<b>Влияние на клетки и органы</b>	
↑ Глюкозозависимая секреция инсулина (островки/ перфузия поджелудочной железы) [21, 23, 25]. Протекция островковых β-клеток; сохранение пула β-клеток [21, 22]. ↑ Поглощение глюкозы мышцами [21]. ↓ Глюконеогенез (гепатоциты) [21]	Не влияет на глюкозозависимую секрецию инсулина [52]. Защита β-клеток <i>in vitro</i> [53, 54]; неизвестно влияние <i>in vivo</i> на пул β-клеток [52]. ± ↑ Поглощение глюкозы мышцами [52]. ↓ Глюконеогенез (гепатоциты) [52]
<b>Внутриклеточное действие</b>	
Конкурентное/частичное ингибирование митохондриального комплекса I; отсутствие снижения митохондриального дыхания; снижение образования АФК [24, 28, 32, 33]. Не влияет на митохондриальный глицерофосфат [28]. Увеличение синтеза NAD <sup>+</sup> ; повышение внутриклеточной концентрации Ca <sup>++</sup> [22]	Неконкурентное ингибирование митохондриального комплекса I; снижение митохондриального дыхания [34, 52]; снижение образования АФК [55]. Протекция β-клеток <i>in vitro</i> [53, 54]; неизвестно влияние <i>in vivo</i> на пул β-клеток [52]. Не увеличивает концентрацию внутриклеточного Ca <sup>++</sup> [56], не влияет на синтез NAD <sup>+</sup> [57]

с митохондриальной дисфункцией, которая выявляется в нескольких тканях при СД2 [30], могут лежать в основе положительных плейотропных фенотипических изменений, возникающих при лечении имеглимином. На рис. 1 представлены молекулярные механизмы действия имеглимина, приводящие к модуляции митохондриальной функции.

В пораженных островках поджелудочной железы имеглимин усиливает генерацию АТФ и увеличивает соотношение АТФ/АДФ, что приводит к улучшению функции митохондрий [25]. Имеглимин также способствовал синтезу NAD в островках поджелудочной железы крыс ГК [25]. Содержание NADH в клетках не изменялось, однако соотношение NAD/NADH было увеличено на 30% [25]. Несмотря на отсутствие увеличения чистого количества NADH, расширение пула NAD предполагает возможность увеличения транспорта восстановительных эквивалентов, необходимых для стимулирования окислительного фосфорилирования через дыхательную цепь переноса электронов [31].

G. Vial и соавт. исследовали изменение клеточного дыхания с использованием митохондрий, выделенных

из печеночной ткани мышей с СД2, на фоне лечения имеглимином [24]. Авторы выявили, что имеглимин восстанавливал дефицитную активность комплекса III при частичном ингибировании комплекса I. Такой эффект ребалансировки был связан со значительным снижением избыточного образования АФК. Также было отмечено положительное влияние имеглимина на компоненты митохондриальной структуры (например, содержание кардиолипина) [24]. В эксперименте с использованием эндотелиальных клеток человека (НМЕС-1) эффект имеглимина на подавление образования АФК путем уменьшения обратного переноса электронов через комплекс I был реплицирован, сокращения потребления клеточного кислорода не отмечалось [32].

Известно, что повышенная выработка АФК улучшает открытие митохондриальной поры (МП). Это происходит при различных патологических состояниях и может привести к высвобождению проапоптотических белков в цитозоль, что ведет к гибели клеток [33, 34]. В клетках НМЕС-1 имеглимин эффективно предотвращал открытие МП, что приводило к снижению гибели клеток [32]. На основании этих данных можно предположить, что вышеупомянутое

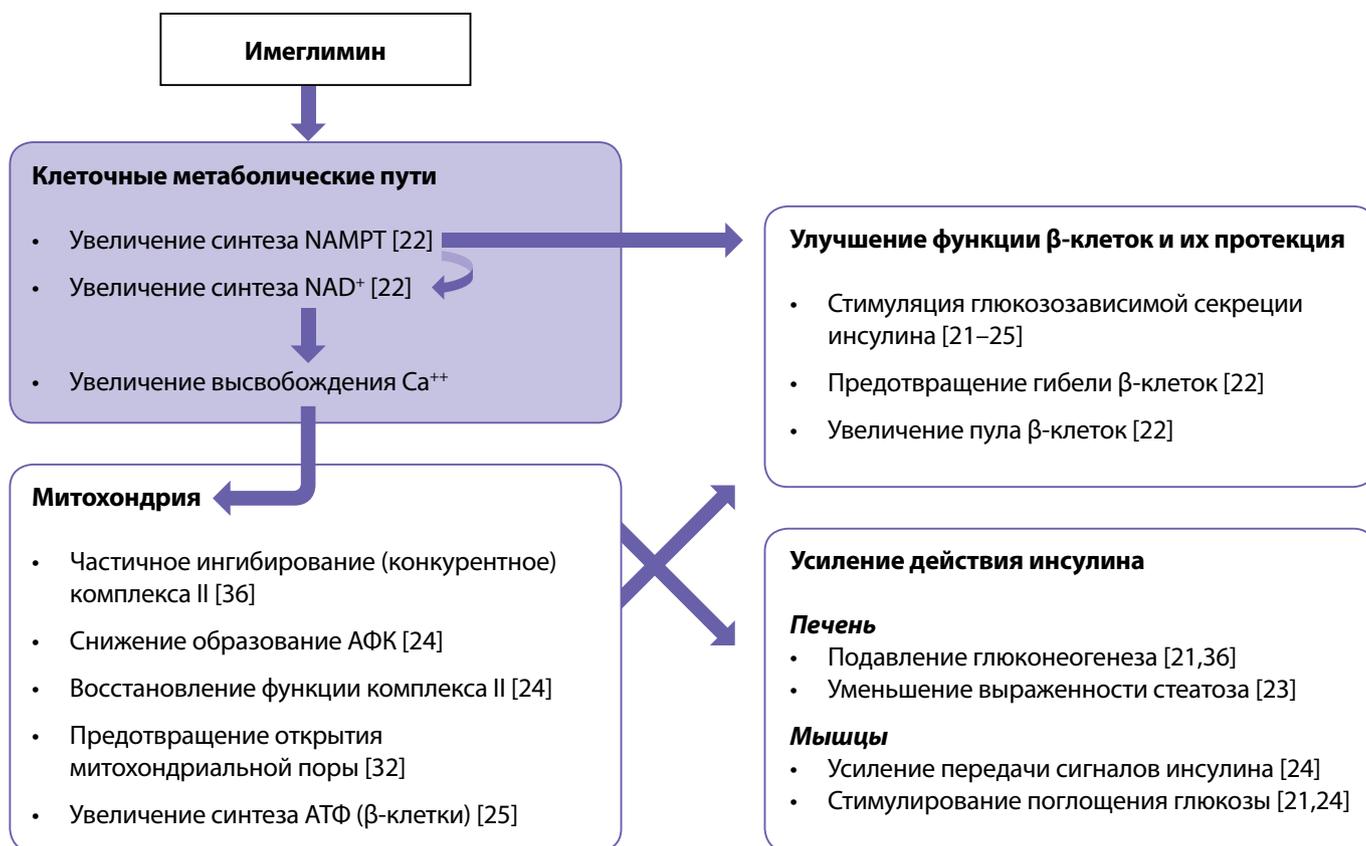


Рисунок 1. Молекулярные механизмы действия имеглимина.

действие имеглимина, направленное на предотвращение гибели β-клеток в культивируемых островках поджелудочной железы [21], может быть обусловлено его влиянием на открытие МП, однако, поскольку это очень разные типы клеток, для подтверждения данной гипотезы потребуются дальнейшие исследования.

Наконец, эффект имеглимина, направленный на ингибирование глюконеогенеза в гепатоцитах, а также его потенциальный эффект, направленный на подавление выхода глюкозы из печени *in vivo*, могут быть связаны с частичным ингибированием комплекса I дыхательной цепи. Метформин также ингибирует глюконеогенез посредством блокирования комплекса I [35]. В изолированных гепатоцитах крыс как имеглимин, так и метформин ингибируют глюконеогенез, однако их влияние на комплекс I, по-видимому, расходится. Измеряя сродство NADH к дыхательной цепи в пермеабелизованных гепатоцитах, G. Vial и соавт. обнаружили, что имеглимин уменьшал сродство NADH к дыхательной цепи, но не влиял на  $V_{max}$  (конкурентное ингибирование), тогда как метформин снижал как  $V_{max}$ , так и аффинность (неконкурентное ингибирование) [36]. Учитывая, что имеглимин производит мягкое, конкурентное ингибирование комплекса I, не влияя на общее потребление клеточного кислорода, авторы предположили, что он вызывает кинетическое ограничение дыхательной цепи, которое не влияет на ее максимальную активность, но может быть достаточным для воздействия на глюконеогенез в гепатоцитах. Метформин, напротив, является неконкурентоспособным ингибитором дыхательной цепи и значительно снижает скорость потребления кислорода клетками [36]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, полученными с использо-

ванием клеток НМЕС-1, где метформин, но не имеглимин, вызывал умеренное снижение потребление клеточного кислорода [32].

Вышеупомянутые выводы поднимают ряд важных вопросов, на которые еще предстоит ответить в будущем. Какой молекулярный механизм/механизмы могут объяснить наблюдаемое воздействие на комплекс I (или комплекс III)? Существуют ли тканеспецифичные различия во влиянии имеглимина на митохондриальную функцию? Если уровни АТФ подавляются в гепатоцитах, то почему наблюдалось их повышение в островках поджелудочной железы? В гепатоцитах исследовали высокие концентрации (100–1000 мкМ); в островках поджелудочной железы эффекты имеглимина наблюдались при концентрации 25–100 мкМ. Кроме того, увеличение клеточного NAD до настоящего времени наблюдалось только в островках. Влияние имеглимина на повышение активности комплекса III также предполагает, что чистое воздействие на синтез АТФ может быть связано со степенью исходной дисфункции в различных компонентах дыхательной цепи (т.е. существует ли основной дисбаланс в комплексе I по сравнению с комплексом III, который может быть восстановлен до нормы). Прямую связь между влиянием имеглимина на митохондриальную функцию и усилением ГССИ или действия инсулина *in vivo* еще предстоит установить.

Повышение уровня лактата плазмы и даже лактацидоз могут возникать при передозировке метформина или в условиях почечной недостаточности [37, 38]. Поскольку ингибирование комплекса I может способствовать риску возникновения таких осложнений [38], важно учитывать, что имеглимин также может приводить к их возникновению. Интересно, что метформин

также ингибирует митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу (МГФД), эффект, который также может приводить как к ингибированию глюконеогенеза, так и к накоплению лактата [39]. Однако было выявлено, что имеглимин не оказывал влияния на МГФД крыс по сравнению с метформинном, который действовал так, как ожидалось [28].

Несмотря на наличие некоторых сходств в химических структурах, большинство эффектов имеглимина *in vivo* и *in vitro* отчетливо отличаются от метформина, основываясь на имеющихся данных литературы. Как метформин, так и имеглимин имеют общие эффекты, направленные на ингибирование комплекса I; однако конкретные механизмы расходятся. Таким образом, имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о том, что имеглимин не провоцирует увеличение лактата и имеет более низкий риск возникновения лактат-ацидоза по сравнению с метформинном.

#### Потенциальная роль других механизмов в улучшении функции β-клеток

Как упоминалось выше, имеглимин увеличивает клеточный пул NAD в изолированных островках, полученных от крыс ГК. В эксперименте было показано, что имеглимин увеличивает синтез NAD, индуцируя экспрессию никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT), ключевого фермента в пути трансфосфорилирования [25]. В дополнение к своей роли в усилении митохондриальной функции [40] NAD метаболизируется CD38 [41] для генерации второго мессенджера циклической АДФ-рибозы, которая участвует в усилении мобилизации Ca из внутриклеточного пула посредством взаимодействия с рецептором рианодина [42]. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca требуется для ГССИ [43] и потенцируется имеглимином, а также другими стимулами, включая инкретины [25]. Для дальнейшего изучения возможной связи между эффектами имеглимина, направленными на увеличение NAD, и стимулированием мобилизации Ca проводились дополнительные исследования [25]. Частичный нокдаун CD38, по-видимому, блокирует влияние имеглимина на ГССИ; избыток рианодина также использовался для блокировки рианодиновых рецепторов, что приводило к снижению способности имеглимина усиливать ГССИ. Учитывая полученные результаты, можно предположить, что влияние имеглимина на ГССИ опосредовано через этот путь [25]. Хотя увеличение синтеза NAD может способствовать усилению ГССИ, этот путь не объясняет другие эффекты имеглимина (например, сенсibilизацию инсулина в других клетках и тканях). Возможное влияние имеглимина на NAD в других тканях еще предстоит исследовать.

Важно отметить, что влияние имеглимина на ГССИ оказалось устойчивым к диазоксиду, тогда как действие препаратов сульфонилмочевины было полностью ингибировано диазоксидом [25]. Таким образом, преобладающее действие имеглимина в островках, по-видимому, не зависит от классического «запускающего» пути, включающего закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов [44]. Существует явное сходство между эффектом имеглимина, направленным на усиление ГССИ, и эффектами глюкагоноподобного пептида-1, который также

устойчив к диазоксиду [45]; однако имеглимин не повышал цАМФ, который является облигатным медиатором действия инкретина [25].

В целом молекулярная основа эффекта имеглимина, направленного на улучшение функции β-клеток, согласуется с его способностью модулировать митохондриальную функцию, а также увеличивать мобилизацию Ca, что может быть связано с синтезом и метаболизмом NAD. Хотя можно ожидать, что увеличение митохондриального дыхания вызовет высвобождение инсулина через закрытие АТФ-чувствительного калиевого канала, хорошо известно, что дополнительные анаплеротические митохондриальные метаболические пути могут привести к независимой от АТФ-чувствительных калиевых каналов амплификации ГССИ [46].

В дополнение к потенциальному влиянию этого механизма на функцию β-клеток можно предположить, что вышеупомянутые эффекты имеглимина, направленные на протекцию β-клеток, могут быть частично обусловлены увеличением внутриклеточной концентрации NAD. Действительно, известно, что истощение NAD потенцирует апоптотическую гибель клеток [47], а экзогенный NAD обладает цитопротекторными свойствами [48].

#### Дополнительные эффекты и потенциальные преимущества имеглимина

В свете доказательств, отражающих то, что имеглимин модулирует митохондриальную функцию, снижает АФК и обладает цитопротекторными свойствами, его потенциал протекторного действия может распространяться и на другие ткани, которые поражаются при СД2. Используя крыс Цукера, М. Lachaux и соавт. описали положительный эффект при сердечной дисфункции на фоне лечения имеглимином [49]. Специфические улучшения включали снижение конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и увеличение перфузии миокарда ЛЖ; кроме того, параллельно наблюдалось снижение АФК. В том же эксперименте было показано, что имеглимин увеличивает эндотелий-зависимую релаксацию коронарных артерий. Важно отметить, что после 90 дней лечения имеглимином в данной модели частично нормализовалась гиперальбуминурия, со среднего значения 385 до 251 мг/сут ( $P < 0,05$ ); среднее значение у контрольных крыс составляло 108 мг/сут. Эта очевидная польза для почек также была связана со значительным уменьшением интерстициального фиброза почек, однако не наблюдалось улучшения канальцевых повреждений и интерстициального воспаления [49]. Таким образом, имеглимин может обладать дополнительным потенциалом для лечения важных осложнений сахарного диабета, включая сердечную дисфункцию и нефропатию. Имеглимин обладает хорошей безопасностью для сердечно-сосудистой системы, на сегодняшний день не наблюдалось каких-либо побочных эффектов, и последние клинические данные также указывают на отсутствие удлинения интервала Q-T, а также других аномалий на ЭКГ при лечении имеглимином [50].

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика основных групп пероральных сахароснижающих препаратов.

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных групп пероральных сахароснижающих препаратов

Терапевтический класс	Клинический эффект снижения уровня $HbA_{1c}$ , %	Побочные эффекты	Механизм (ы) действия
Бигуаниды (метформин)	от -0,7 до 1,2% [58]	Возможный риск лактатацидоза; побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [58]	См. табл. 1
Препараты сульфонилмочевины, глиниды	≈ -1,0 с потенциальной потерей эффекта с течением времени [59]	Гипогликемия; увеличение веса; повышенный риск сердечно-сосудистой смертности [59]	Связывание субъединицы $K^+$ -ТФ → закрытие канала → глюкозозависимая секреция инсулина [44]
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2	от -0,6 до 0,9% [60]	Положительное влияние на почки и сердечно-сосудистую систему; легкая потеря веса; снижение гликемической эффективности при почечной недостаточности	Ингибирует реабсорбцию глюкозы в почках; повышение чувствительности к инсулину [61]
Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы	от -0,44 до 1,0% (-0,78% при дозе 100 мг три раза в день) [62]	Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (до 74%); небольшая потеря веса [62]	Ингибирует переваривание углеводов в кишечнике [63]
Агонисты рецепторов ГПП-1	от -0,8 до 1,4% [64]	Потеря веса; снижение сердечно-сосудистого риска [64]	Передача сигналов цАМФ → увеличение ГССИ [64]
Ингибиторы ДПП4	от -0,6 до 0,8% [65]	Потенциальная потеря эффективности через 9–12 мес	Стабилизация и повышение концентрации инкретина, что приводит к ↑ ГССИ [66]
Тиазолидиндионы	от -1,0 до 1,6% [67]	Увеличение веса; отек; повышенный риск переломов костей	Агонисты PPAR $\gamma$ → повышение сенсibilизации к инсулину [68]
Имеглимин	от -0,94 до 1,0% [3]	На сегодняшний день сообщения о побочных эффектах имеглимина отсутствуют	Модуляция митохондриальной функции; увеличение синтеза АТФ и НАД $^+$ (в островках) → увеличение ГССИ; усиление действия инсулина

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеглимин является первым в своем классе пероральным препаратом, нацеленным сразу на несколько ключевых компонентов патофизиологии СД2. Его механизм действия направлен на достижение двойного эффекта, во-первых, на улучшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, во-вторых, на усиление действия инсулина в ключевых тканях, включая печень и скелетные мышцы. На клеточном уровне имеглимин модулирует митохондриальную функцию, что приводит к улучшению клеточного энергетического метаболизма, а также к защите клеток от гибели в условиях избыточного накопления АФК.

Важно отметить, что механизм действия имеглимина отличается от существующих препаратов, применяемых

для лечения СД2. Как и препараты инкретинового ряда, имеглимин усиливает секрецию инсулина исключительно глюкозозависимым образом, однако, их механизм действия на клеточном уровне расходится. Препараты сульфонилмочевины и глиниды функционируют путем закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов для высвобождения инсулина, что также отличается от имеглимина. По сравнению с метформином эффект имеглимина также значительно отличается. Другие основные классы пероральных сахароснижающих средств, такие как ингибиторы натрий-глюкозного транспортера-2, тиазолидиндионы и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы, опосредуют свое действие через механизмы, которые не пересекаются с имеглимином. Учитывая такие различия в механизмах действия, имеглимин может быть использован в составе комбинированной терапии, например

с ситаглиптином и метформином. Молекула имеглимина хорошо всасывается (Tmax-4), а период полувыведения составляет 5–6 ч, в значительной степени выводится через почки, а также не имеет клинически значимых взаимодействий ни с метформином, ни с ситаглиптином [51].

Учитывая профиль переносимости и последовательную эффективность снижения уровня глюкозы в ряде клинических испытаний, имеглимин может применяться у пациентов с резистентностью к лечению, включая пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью. Имеются случаи, при которых применение имеглимина может быть нецелесообразно, например, при хорошем контроле заболевания другими препаратами, а также при необходимости получения дополнительных эффектов (например, снижения веса), которые могут быть обеспечены другими классами пероральных сахароснижающих средств. У некоторых пациентов применение имеглимина может вызвать развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), хотя частота возникновения таких эффектов значительно ниже, чем при применении метформина [1]. Кроме того, на сегодняшний день не имеется данных по применению имеглимина у отдельных групп пациентов, включая детей и пациентов с печеночной недостаточностью.

Уникальный механизм действия имеглимина согласуется с существующими клиническими данными и имеет несколько важных особенностей: отсутствие явных ри-

сков тяжелой гипогликемии и лактат-ацидоза; отсутствие побочных эффектов, связанных с механизмом действия; кардио- и нефропротекторное действие.

## 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.** Кузнецов К.О. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Саетова А.А. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Махмутова Э.И. — анализ данных, написание статьи; Бобрик А.Г. — интерпретация результатов, написание статьи; Бобрик Д.В. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Нагаев И.Р. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Хамитова А.Д. — анализ данных, редактирование статьи; Арапиева А.М. — получение данных, редактирование 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. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию перед публикацией.

**Благодарности.** Авторы признательны д.м.н., профессору Д.А. Еникееву за существенный вклад в концепцию исследования, а также за одобрение финальной версии рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pirags V, Lebovitz H, Fouquieray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):852-858. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01611.x>
- Fouquieray P, Pirags V, Diamant M, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. *Diabetes Care.* 2014;37(7):1924-1930. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2349>
- Crabtree TS, DeFronzo RA, Ryder REJ, Bailey CJ. Imeglimin, a novel, first in-class, blood glucose-lowering agent: a systematic review and meta-analysis of clinical evidence. *Br J Diabetes.* 2020;20(1):28-31. doi: <https://doi.org/10.15277/bjd.2020.247>
- Yaribeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, et al. Molecular Mechanisms by Which Imeglimin Improves Glucose Homeostasis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8768954. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8768954>
- Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(6):679-692. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x>
- DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1982;23(4):313-319. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00253736>
- Ma ZA, Zhao Z, Turk J. Mitochondrial dysfunction and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:703538. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/703538>
- Haythorne E, Rohm M, van de Bunt M, et al. Diabetes causes marked inhibition of mitochondrial metabolism in pancreatic  $\beta$ -cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):2474. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10189-x>
- Gonzalez-Franquesa A, Patti ME. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;982:465-520. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_25)
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(2):E268-E285. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00314.2018>
- Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-2223. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Muoio DM. Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell.* 2014;159(6):1253-1262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>
- Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, et al. Mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *J Clin Invest.* 2009;119(3):573-581. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI37048>
- Katsyuba E, Romani M, Hofer D, Auwerx J. NAD<sup>+</sup> homeostasis in health and disease. *Nat Metab.* 2020;2(1):9-31. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0161-5>
- Okabe K, Yaku K, Tobe K, Nakagawa T. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):34. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0527-8>
- Otonkoski T, Beattie GM, Mally MI, et al. Nicotinamide is a potent inducer of endocrine differentiation in cultured human fetal pancreatic cells. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1459-1466. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI116723>
- Clapham JC. Sixty Years of Drug Discovery for Type 2 Diabetes: Where Are We Now? *Methods Mol Biol.* 2020;2076:1-30. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9882-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9882-1_1)
- Araki E, Haneda M, Kasuga M, et al. New glycemic targets for patients with diabetes from the Japan Diabetes Society. *J Diabetes Investig.* 2017;8(1):123-125. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12600>
- Pacini G, Mari A, Fouquieray P, et al. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):541-545. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12452>
- Fouquieray P, Leverve X, Fontaine E, et al. Imeglimin - a new oral anti-diabetic that targets the three key defects of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab.* 2011;2(4). doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000126>
- Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Moller DE, Bolze S. Imeglimin preserves islet  $\beta$ -cell mass in Type 2 diabetic ZDF rats. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(2). doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.193>

23. Perry RJ, Cardone RL, Petersen MC, et al. Imeglimin lowers glucose primarily by amplifying glucose-stimulated insulin secretion in high-fat-fed rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(2):461-470. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00009.2016>
24. Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes.* 2015;64(6):2254-2264. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1220>
25. Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouquieray P, et al. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. *PLoS One.* 2021;16(2):e0241651. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241651>
26. Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes.* 1998;47(3):358-364. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.3.358>
27. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-2410. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>
28. Hallakou-Bozec S, Vial G, Kergoat M, et al. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):664-673. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14277>
29. Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care.* 2001;24(4):796-797. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.796>
30. Vial G, Dubouchaud H, Leverve XM. Liver mitochondria and insulin resistance. *Acta Biochim Pol.* 2010;57(4):389-492. doi: [https://doi.org/10.18388/abp.2010\\_2422](https://doi.org/10.18388/abp.2010_2422)
31. Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. *Cell Metab.* 2015;22(1):31-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.023>
32. Detaille D, Vial G, Borel AL, et al. Imeglimin prevents human endothelial cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition without inhibiting mitochondrial respiration. *Cell Death Discov.* 2016;2:15072. doi: <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2015.72>
33. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science.* 2004;305(5684):626-629. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1099320>
34. Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cell Physiol Biochem.* 2007;20(1-4):1-22. doi: <https://doi.org/10.1159/000103747>
35. Sliwinska A, Drzewoski J. Molecular action of metformin in hepatocytes: an updated insight. *Curr Diabetes Rev.* 2015;11(3):175-181. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399811666150325233108>
36. Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, et al. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(2):e00211. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.211>
37. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med.* 2009;54(6):818-823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.023>
38. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016;65(2):20-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
39. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014;510(7506):542-546. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13270>
40. Katsyuba E, Mottis A, Zietak M, et al. De novo NAD<sup>+</sup> synthesis enhances mitochondrial function and improves health. *Nature.* 2018;563(7731):354-359. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0645-6>
41. Kato I, Takasawa S, Akabane A, et al. Regulatory role of CD38 (ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase) in insulin secretion by glucose in pancreatic beta cells. Enhanced insulin secretion in CD38-expressing transgenic mice. *J Biol Chem.* 1995;270(50):30045-30050. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.50.30045>
42. Takasawa S, Nata K, Yonekura H, Okamoto H. Cyclic ADP-ribose in insulin secretion from pancreatic beta cells. *Science.* 1993;259(5093):370-373. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8420005>
43. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):142-158. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00317-7>
44. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes.* 2002;51(3):368-376. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s368>
45. Kuefner MS. Secretory Phospholipase A2s in Insulin Resistance and Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:732726. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.732726>
46. Jensen MV, Joseph JW, Ronnebaun SM, et al. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(6):1287-1297. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90604.2008>
47. Takeuchi M, Yamamoto T. Apoptosis induced by NAD depletion is inhibited by KN-93 in a CaMKII-independent manner. *Exp Cell Res.* 2015;335(1):62-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.05.019>
48. Pittelli M, Felici R, Pitozzi V, et al. Pharmacological effects of exogenous NAD on mitochondrial bioenergetics, DNA repair, and apoptosis. *Mol Pharmacol.* 2011;80(6):1136-1146. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.111.073916>
49. Lachaux M, Soulié M, Hamzaoui M, et al. Short-and long-term administration of imeglimin counters cardiorenal dysfunction in a rat model of metabolic syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(3):e00128. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.128>
50. Dubourg J, Perrimon-Dauchy S, Felices M, et al. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with imeglimin, a first in class oral agent for type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(10):1393-1400. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02929-6>
51. Clémence C, Fouquieray P, Sébastien B. In Vitro Investigation, Pharmacokinetics, and Disposition of Imeglimin, a Novel Oral Antidiabetic Drug, in Preclinical Species and Humans. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(12):1330-1346. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.120.000154>
52. 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>
53. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5535-5541. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0150>
54. Lablanche S, Cottet-Rousselle C, Lamarche F, et al. Protection of pancreatic INS-1  $\beta$ -cells from glucose- and fructose-induced cell death by inhibiting mitochondrial permeability transition with cyclosporin A or metformin. *Cell Death Dis.* 2011;2(3):e134. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.15>
55. Vial G, Detaille D, Guigas B. Role of Mitochondria in the Mechanism(s) of Action of Metformin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:294. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00294>
56. McKinney JM, Irwin N, Flatt PR, et al. Acute and long-term effects of metformin on the function and insulin secretory responsiveness of clonal  $\beta$ -cells. *Biol Chem.* 2010;391(12):1451-1459. doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2010.139>
57. Fouquieray P, Pirags V, Inzucchi SE, et al. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care.* 2013;36(3):565-568. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0453>
58. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — Т. 18. — №1. — С. 78-87. [Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin. *Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2017;18(1):78-87. (In Russ.)].
59. US Food and Drug Administration. Glimeperide Product Label Volume 2020, 2016.
60. US Food and Drug Administration. Jardiance (Empagliflozin) Product Label Volume 2020, 2014.
61. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(2):79-88. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00982.x>
62. US Food and Drug Administration. Acarbose Product Label; 2020, 2011.

63. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther.* 2012;34(6):1221-1236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.04.012>
64. US Food and Drug Administration. Dulaglutide Product Label; 2020, 2017.
65. US Food and Drug Administration. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Product Label; 2020, 1999.
66. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev.* 2014;35(6):992-1019. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2014-1035>
67. US Food and Drug Administration. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Product Label; 2020, 1999.
68. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-435. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.104018>.

Рукопись получена: 17.01.2022. Одобрена к публикации: 11.03.2022. Опубликовано online: 30.06.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Кузнецов Кирилл Олегович [Kirill O. Kuznetsov]**; адрес: 119021, г. Москва, пер. Хользунова, д. 7  
[Address: 119021, Moscow, Holzunova, 7]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; SPIN-код: 3053-3773;  
e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

**Саетова Амина Альбертовна [Amina A. Saetova]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4338-7845>; SPIN-код: 8159-7229;  
e-mail: saetovaami@yandex.ru

**Махмутова Элина Ильшатовна [Elina I. Mahmutova]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5022-3470>;  
SPIN-код: 4101-5642; e-mail: makhmudova.elina@mail.ru

**Бобрик Андрей Григорьевич [Andrey G. Bobrik]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2351-949X>; SPIN-код: 4807-7571;  
e-mail: bobriknp@mail.ru

**Бобрик Дарья Владимировна [Darya V. Bobrik]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7090-2136>; SPIN-код: 9409-0052;  
e-mail: dkerdivarenko@mail.ru

**Нагаев Ильдар Раилевич [Ildar R. Nagaev]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7844-8866>; SPIN-код: 2238-3660;  
e-mail: ildarnag007@yandex.ru

**Хамитова Арина Денисовна [Arina D. Khamitova]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7998-5302>; SPIN-код: 6525-0314;  
e-mail: khamitovaaa2308@gmail.com

**Арапиева Аминат Магомедовна [Aminat M. Arapieva]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4079-201X>;  
SPIN-код: 4228-8881; e-mail: arapieva2002@mail.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Саетова А.А., Махмутова Э.И., Бобрик А.Г., Бобрик Д.В., Нагаев И.Р., Хамитова А.Д., Арапиева А.М. Имег-лимин: особенности механизма действия и потенциальные преимущества // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 57-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12868>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov KO, Saetova AA, Mahmutova EI, Bobrik AG, Bobrik DV, Nagaev IR, Khamitova AD, Arapieva AM. Imeglimin: features of the mechanism of action and potential benefits. *Problems of Endocrinology*.2022;68(1):57-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12868>

## ВЛИЯНИЕ КОСТНО-АНАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПАРАМЕТРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ И СИНДРОМОМ ПАДЕНИЙ



© Н.О. Ховасова<sup>1,2\*</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>1,3</sup>, А.В. Наумов<sup>1,2</sup>, О.Н. Ткачева<sup>1</sup>, Л.В. Мачехина<sup>1,3</sup>, Ю.С. Онучина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра болезней старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Лаборатория заболеваний костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>3</sup>Лаборатория возрастных метаболических и эндокринных нарушений, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Пожилые люди с тяжелым остеопорозом — наиболее уязвимая группа гериатрических пациентов. Им показано назначение антиостеопоротической терапии, которая должна быть эффективной и безопасной. Терипаратид продемонстрировал снижение риска переломов, прирост минеральной плотности кости (МПК). В России применение терипаратида в гериатрической популяции исследовано крайне скудно.

**ЦЕЛЬ.** Оценить клиническое течение, параметры костного метаболизма и эффективность костно-анаболической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелым остеопорозом и синдромом падений.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В продольное проспективное исследование включены 100 пациентов 60 лет и старше с тяжелым остеопорозом, перенесших одно или более падений в течение последнего года. Всем пациентам назначались препараты кальция и витамина D и костно-анаболическая терапия (терипаратид 20 мкг ежедневно подкожно). Длительность наблюдения составила 24 мес и включала 3 визита: скрининг, через 12 и 24 мес. Эффективность костно-анаболической терапии проводили на основе оценки частоты новых переломов, редукции болевого синдрома, изменений МПК по данным рентгеновской денситометрии, динамике маркеров костного метаболизма.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты имели тяжелый остеопороз и отягощенный коморбидный статус, перенесли падение в течение последнего года, а также низкоэнергетические переломы в прошлом. Каждый третий пациент имел вертебральный перелом, каждый пятый — перелом проксимального отдела бедренной кости. До начала исследования антиостеопоротическую терапию получал 61 пациент. В течение наблюдения умерли 4 пациентки, исследование завершили 96 пациентов. На фоне терапии терипаратидом получено уменьшение количества новых случаев низкоэнергетических переломов и числа пациентов с хронической болью. Прирост МПК отмечен в поясничном отделе позвоночника через 24 мес и в шейке бедра — через 12 мес. Отрицательной динамики МПК зафиксировано не было. Также через 12 мес отмечено увеличение P1NP и С-концевого телопептида коллагена 1 типа, через 24 мес — остеокальцина и С-концевого телопептида.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение терипаратида может быть рекомендовано как эффективная интервенция по лечению тяжелого остеопороза у гериатрических пациентов с синдромом падений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеопороз; падения; переломы; костно-анаболическая терапия; терипаратид.

## EFFECT OF BONE ANABOLIC THERAPY ON BONE REMODELING AND BONE DENSITY IN GERIATRIC PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AND FALLING SYNDROME

© Natalia O. Khovasova<sup>1,2\*</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>1,3</sup>, Anton V. Naumov, Olga N. Tkacheva<sup>1</sup>, Liubov V. Machekhina<sup>1,3</sup>, Julia S. Onuchina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of diseases of aging of The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Laboratory of the Musculoskeletal System Diseases, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Laboratory of Age-related Metabolic Endocrine Disorders Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Older adults with severe osteoporosis are the most vulnerable group of geriatric patients. They are shown the purpose of anti-osteoporotic therapy, which should be effective and safe. Teriparatide showed a decrease in the risk of fractures, an increase in BMD. In Russia, the use of teriparatide in the geriatric population is extremely scarce.

**AIM:** assess clinical course, bone metabolism parameters and efficacy of bone-anabolic therapy in elderly and senile patients with severe osteoporosis and falls.

**MATERIALS AND METHODS:** The longitudinal prospective study included 100 patients 60 years and older with severe osteoporosis who had one or more falls within the last year. All patients were prescribed calcium and vitamin D preparations and bone-anabolic therapy (teriparatide 20 mg daily subcutaneously). The duration of follow-up was 24 months and included 3 visits: screening, at 12 and 24 months. The effectiveness of bone-anabolic therapy was carried out on the basis of assessing the frequency of new fractures, reduction of pain, changes in BMD according to X-ray densitometry, dynamics of bone metabolism markers.



**RESULTS:** All patients had severe osteoporosis and aggravated comorbidity status, suffered a fall within the last year, and also low-energy fractures in the past. One in three patients had a vertebral fracture, one in five had a proximal femoral fracture. Prior to the start of the study, 61 patients received antiosteoporotic therapy. During the follow-up, 4 patients died, 96 patients completed the study. Against the background of teriparatide therapy, a decrease in the number of new cases of low-energy fractures and the number of patients with chronic pain was obtained. An increase in BMD was noted in the lumbar spine after 24 months and in the femoral neck after 12 months. There was no negative dynamics of the BMD. Also after 12 months, an increase in P1NP and C-terminal telopeptide of collagen type 1 was noted, after 24 months — osteocalcin and C-terminal telopeptide.

**CONCLUSION:** The use of teriparatide can be recommended as an effective intervention to treat severe osteoporosis in geriatric patients with falls.

**KEYWORDS:** *osteoporosis; falls; fractures; bone-anabolic therapy; teriparatide.*

Тяжелый остеопороз — это остеопороз с уже имеющимся в анамнезе патологическим переломом: тела позвонка(ов), переломом бедренной кости или множественными переломами независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеновской денситометрии [1]. Пожилые люди с тяжелым остеопорозом относятся к наиболее уязвимой группе гериатрических пациентов. Тяжелый остеопороз ассоциирован с рядом гериатрических синдромов, высоким риском падений и повторных переломов, хронической болью, потерей автономности, инвалидизацией и повышенным риском смерти [2–5].

Несмотря на угрожающие последствия, далеко не все пациенты с диагностированным остеопорозом и даже пациенты с уже случившимся низкоэнергетическим переломом получают антиosteoporotic терапию [6]. Более того, данные Соединенных Штатов Америки демонстрируют снижение частоты лечения антиosteoporotic препаратами после случившегося перелома бедренной кости с 41% в 2001 г. до 21% в 2010 г. [7]. Такая ситуация может быть объяснена низкой комплаентностью пациентов пожилого возраста, снижением когнитивных и социальных функций, отсутствием понимания в необходимости проведения длительной терапии. Кроме того, для лечения пациентов, перенесших низкоэнергетические переломы, требуются значительные финансовые средства. По данным Соединенных Штатов Америки ежегодные траты на лечение остеoporotic переломов совпадают или даже превышают ежегодные затраты на лечение инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы [8]. В Европейском союзе в 2010 г. на лечение низкоэнергетических переломов было потрачено более 37 млрд евро. По прогнозам к 2025 г. эти затраты увеличатся еще на 25% [9].

К признанным факторам риска переломов относятся пожилой возраст, низкая МПК, падения [10]. Однако самым сильным фактором риска последующего перелома является предыдущий перелом [11]. В связи с чем лечение остеопороза необходимо инициировать сразу после перелома (если лечение до этого не проводилось) или продолжать даже если перелом уже случился.

В антиosteoporotic терапии выделяют 2 группы лекарственных препаратов: антирезорбтивные и костно-анаболические. Препараты первой группы снижают костную резорбцию, тогда как препараты второй группы — стимулирует образование новой костной ткани, изменяя плотность и архитектуру кости. К антирезорбтивным препаратам относятся бисфосфонаты и ингибиторы RANKL. К костно-анаболическим препара-

там относятся терипаратид и абалопаратид. Последний в России не зарегистрирован. Эти препараты не считаются средствами первой линии для большинства пациентов из-за их высокой стоимости [12]. Однако, согласно Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу 2021 г. терипаратид рекомендован для предупреждения патологических переломов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с компрессионными переломами тел позвонков, для лечения остеопороза у мужчин и в качестве первой линии терапии — у пациентов с остеопорозом с двумя и более переломами тел позвонков, при неэффективности предшествующей терапии [13].

Терипаратид продемонстрировал свою эффективность в виде снижения риска переломов, прироста МПК и ускоренного заживления переломов в ряде зарубежных исследований [14–18]. В России эффективность терипаратида оценивалась в единичных исследованиях. В связи с чем нами было запланировано и выполнено исследование по оценке эффективности терапии терипаратидом в гериатрической популяции, страдающих тяжелым остеопорозом и перенесших падения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническое течение тяжелого остеопороза, параметры костного метаболизма и эффективность костно-анаболической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с остеопорозом и синдромом падений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Пациенты наблюдались амбулаторно в Российском геронтологическом научно-клиническом центре ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в период октябрь 2018 — март 2021 гг.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

В одноцентровое проспективное одновыборочное нерандомизированное интервенционное исследование были включены 110 пациентов 60 лет и старше с тяжелым остеопорозом, перенесшие одно или более падений в течение последнего года.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте старше 60 лет;
- наличие тяжелого остеопороза;
- факт одного или более падений в течение года;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- возраст менее 60 лет;
- остеопороз на фоне глюкокортикоидной терапии;
- онкологические заболевания;
- гиперпаратиреоз;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- отказ от участия в исследовании.

Длительность наблюдения составила 24 мес. За это время осуществлялось 3 визита.

На 1-м визите (старт исследования) проводился скрининг пациента по критериям включения и исключения и при соответствии первым и отсутствии последних, подписывалось информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов осуществлялся сбор анамнеза, в том числе лекарственного с уточнением о приеме антиостеопоротической терапии, клинический осмотр. Всем пациентам было проведено лабораторное и инструментальное обследование на базе лаборатории Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Перечень основных исследований включал следующие.

- Общеклинический анализ крови.
- Оценка концентрации креатинина, общего белка, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, альбумина, тиреотропного гормона, паратиреоидного гормона. Для оценки функционального состояния почек всем пациентам производился расчет СКФ по стандартной формуле MDRD и/или CKD-EPI.
- Уровень витамина D3 (25(OH)D3) определялся с помощью твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Недостаточный уровень витамина D3 определялся при следующих значениях в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Дефицит витамина D у взрослых» (2016 г.).
- Оценка маркеров костного метаболизма: N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), остеокальцин методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа; С-концевой телопептид коллагена 1 типа ( $\beta$ -crosslaps) методом Иммунохемилюминесцентного анализа;
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия с помощью костного денситометра GE Lunar Prodigy Advance.

В случае развития тяжелых нежелательных реакций введение препарата прекращалось, и пациент исключался из исследования. В течение первых трех месяцев 3 пациента исключены из исследования по причине развития тяжелых нежелательных явлений: сильная плохо купируемая боль в области перелома ( $n=1$ ), ортостатическая гипотония с падением ( $n=1$ ), выраженная боль и судороги в мышцах ( $n=1$ ). В итоге анализ проводился на 100 пациентах.

2-й визит выполнялся через 12 мес от исходного и включал оценку эффективности костно-анаболической терапии. Оценивались частота новых переломов и падений на фоне терапии, клинические симптомы (наличие и интенсивность болевого синдрома), изменения в динамике МПК по данным рентгеновской денситоме-

трии, оценивалась динамика лабораторных показателей и маркеров костного метаболизма.

3-й визит (завершение исследования) проводился через 24 мес от исходного и набором опций повторял 2-й визит. На данном визите также отменялась костно-анаболическая терапия, и пациенту рекомендовалось продолжение лечения антирезорбтивными препаратами под наблюдением специалиста по остеопорозу.

#### Статистический анализ

База данных создана в программе IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение; при сильном отклонении от нормальности данные представлены одновременно как  $M \pm SD$  и  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот (%).

Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Различия считали значимыми при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Исследовательская работа была одобрена независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Протокол заседания НЭК № 16 от 18.09.2018). Все участники исследования подписали информированное письменное согласие.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Все пациенты имели отягощенный соматический статус. Структура и распространенность коморбидной патологии представлены в табл. 2.

Индекс коморбидности Чарльсон составил  $6,43 \pm 1,64$ . По поводу коморбидной патологии пациенты принимали гипотензивную терапию, статины, антиагреганты, антикоагулянты. Гипогликемическая терапия была представлена метформином ( $n=11$ ), вилдаглиптином ( $n=5$ ), гликлазидом ( $n=3$ ), инсулином ( $n=6$ ). Менопаузальную гормональную терапию получала одна пациентка, препараты левотироксина — 5.

Все пациенты, включенные в исследование, имели тяжелый остеопороз и перенесли падение в течение последнего года. Среднее количество падений за год составило  $1,46 \pm 0,87$ , 2 и более падений случилось у 42%. 10-летний риск переломов по алгоритму FRAX представлен в табл. 3, из которой видно, что две трети пациентов имели высокий 10-летний риск переломов.

Все пациенты ранее перенесли низкоэнергетические переломы, их характеристика представлена в табл. 4.

Большая часть (81%) пациентов имели множественные переломы, максимальное количество переломов у одного пациента — 13. Каждый третий пациент имел вертебральный перелом, в большинстве случаев — не одного, а нескольких позвонков. У ряда пациентов

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=100)

Характеристика	Значение	%
Возраст, лет	75,3±8,0	
Мужчины, n	2	2
Женщины, n	98	98
Рост, см	156,6±8,3	
Вес, кг	63,2±12,8	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,8±4,8	
ИМТ менее 20 кг/м <sup>2</sup>	6	6
ИМТ 20–30 кг/м <sup>2</sup>	70	70
ИМТ 30–35 кг/м <sup>2</sup>	19	19
ИМТ 35–40 кг/м <sup>2</sup>	5	5
Курение (n)	6	6
Ранняя менопауза (n)	5	5,1

Таблица 2. Структура и распространенность коморбидной патологии (n=100)

Заболевание	n
Артериальная гипертензия	41
ИБС	18
Цереброваскулярная болезнь	10
Сахарный диабет	21
Остеоартрит	14
Узловой зоб	12
Анемия	12
Хроническая обструктивная болезнь легких	7
Язвенная болезнь желудка	4
Мочекаменная болезнь	4
Болезнь Паркинсона	2
Подагра	1

Таблица 3. Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов по FRAX (n=100)

Заболевание	n
FRAX общий	25,1±9,5
FRAX бедро	11,3±9,1
Низкий риск по FRAX (n)	2
Средний риск по FRAX (n)	26
Высокий риск по FRAX (n)	72

имели клинические маркеры вертебральных переломов: снижение роста более чем на 4 см в течение жизни (n=36), усиление кифоза грудного отдела позвоночника (n=15). Вертебропластика проведена у 6 (10,3%) человек. Каждый пятый пациент имел перелом проксимального отдела бедренной кости, и лишь у трети (33,3%) из них проводилось оперативное лечение. В половине случаев диагностированы другие переломы, наиболее частые из них — перелом лучевой кости в типичном месте

и перелом плечевой кости. 78% пациентов имели хронический болевой синдром с высокой интенсивностью по ВАШ, каждый пятый пациент испытывал затруднения при передвижении.

До начала исследования антиостеопоротическую терапию получал 61 пациент. Антирезорбтивную терапию бисфосфонатами получали 48 человек, деносуабом — 23 пациента, стронция ранелат — 2 человека. Фоновую терапию препаратами кальция получали 69 пациентов, препаратами витамина D3 — 72 пациента. На фоне вышеописанной терапии произошло 35 патологических перелома: 24 перелома (10 — вертебральные, 4 — проксимального отдела бедра, 10 — другие невертебральные) случились у пациентов, принимающих бисфосфонаты, 3 перелома (1 — вертебральный, 2 — невертебральные) — у пациентов, получающих деносуаб, 1 перелом (вертебральный) — на фоне приема стронция ранелата и 7 переломов (3 — вертебральные, 1 — проксимального отдела бедра, 3 — другие невертебральные) — у пациентов, получающих только препараты кальция и витамина D3.

В течение первого года умерла одна пациентка, в течение второго года — еще три пациентки, что при сравнении не имело статической значимости. Во всех случаях причиной смерти была декомпенсация коморбидной патологии у старых пациентов. Переломы не были непосредственной причиной смерти. Суммарно исследование завершили 96 пациентов.

За время терапии терипаратидом произошло 32 новых перелома — 28 переломов в первые 4 месяца костно-анаболической терапии, 4 перелома — на 13–18 месяцах терапии.

Всем пациентам была назначена костно-анаболическая терапия Терипаратидом, эффективность которой оценивалась через 12 и 24 месяца. Результаты представлены в табл. 5, 6, 7.

Полученные данные демонстрируют достоверное уменьшение количества новых случаев низкоэнергетических переломов, частоты падений, а также статистически значимое уменьшение числа пациентов, испытывающих хронический болевой синдром, и интенсивность боли с сильной до умеренной.

Таблица 4. Характеристика остеопоротических переломов и их последствий (n=100)

Характеристика	n
Среднее количество переломов	2,6±1,7
Количество пациентов со множественными переломами	81
Переломы тел позвонков	58
Среднее количество переломов тел позвонков	2,2±1,2
Чрескожная вертебропластика	6
Перелом проксимального отдела бедра	21
Операции по поводу перелома проксимального отдела бедра	7
Другие переломы	57
Операции остеосинтеза	4
Болевой синдром после перелома	78
Интенсивность боли, ВАШ (баллы)	7 (7;8)
Затруднения передвижения	19
Усиление кифоза грудного отдела позвоночника	15
Снижение роста на 4 см	36

Таблица 5. Клиническая эффективность костно-анаболической терапии терипаратидом (n=100)

Характеристика	Старт исследования (1), n=100	12 месяцев (2), n=99	24 месяца (3), n=97	p	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Количество новых переломов	32	6	3	<0,001	<0,001	<0,001	0,28
Количество человек, перенесших падения	100	33	28	<0,001	<0,001	<0,001	0,50
Болевой синдром (n)	78	19	16	<0,001	<0,001	<0,001	0,71
Интенсивность болевого синдрома, ВАШ (баллы)	7 (7;8)	4 (3;5)	3,5 (2;4)	0,005	0,022	<0,001	0,79
Затруднения при передвижении	19	12	11	0,266			
Смерть		1	3	0,363			

Прирост МПК был отмечен в поясничном отделе позвоночника с достоверными изменениями через 24 месяца и в шейке бедра — через 12 мес применения терипаратида. Положительная динамика МПК была отмечена у 41 испытуемого через 12 мес наблюдения и у 20 человек через 24 мес ( $p < 0,001$  для тренда; при попарном сравнении на старте исследования и через 12 мес  $p < 0,001$ , через 12 и 24 мес  $p = 0,002$ ). Отрицательной динамики МПК зафиксировано не было.

На фоне проводимой костно-анаболической терапии через 12 мес отмечено статистически значимое увеличение P1NP и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа, через 24 мес — остеокальцина и С-концевого телопептида. Все пациенты в течение всего периода исследования получали препараты кальция и витамина D3, на фоне чего через 12 мес достоверно увеличилась концентрация витамина D3 и достигла в среднем нормальных значений. Через 24 мес лечения сохранялась тенденция к увеличению концентрации витамина D3.

Таким образом, показана клиническая, рентгенологическая и лабораторная эффективность препарата терипаратид в лечении тяжелого остеопороза у гериатрических пациентов, перенесших падения.

Тяжелые нежелательные явления (сильная плохо купируемая боль в области перелома, ортостатическая гипотония с падением, выраженная боль и судороги в мышцах) на фоне терапии, потребовавшие ее отмены, развились у 3 (2,9%) пациентов. Этим пациентам препарат терипаратид был отменен, и пациенты были исключены из исследования. У 11 (10,7%) пациентов отмечены нетяжелые нежелательные реакции, такие как тошнота ( $n=3$ ), головокружение ( $n=2$ ), ортостатическая гипотония ( $n=2$ ), судороги в мышцах ( $n=1$ ), одышка ( $n=1$ ), тахикардия ( $n=1$ ), транзиторная гиперкальциемия ( $n=1$ ). Все эти нежелательные реакции развились в первые 3 месяца применения препарата, не были тяжелыми, что не потребовало отмены терапии.

Таблица 6. Динамика МПК на фоне костно-анаболической терапии терипаратидом (n=100)

Характеристика, M ± SD	Старт исследования (1), n=100	12 мес (2), n=99	24 мес (3), n=97	Δ 1-2	Δ 1-3	Δ 2-3
T-критерий L1-L4	-2,97±1,27	-2,63±1,08	-1,72±1,7	0,34 [-0,01; 0,77]	<b>1,25</b> [0,45; 2,05]	<b>0,91</b> [0,09; 1,73]
T-критерий, худший по позвоночнику	-3,49±1,75	-3,09±1,0	-2,38±1,59	0,4 [-0,13; 0,93]	<b>1,11</b> [0,19; 2,03]	0,71 [-0,19; 1,61]
T-критерий, шейка бедра	-2,67±0,82	-1,96±0,94	-2,32±0,78	<b>0,71</b> [0,37; 1,05]	0,35 [-0,03; 0,73]	-0,36 [-0,8; 0,08]
T-критерий, total hip	-2,49±1,07	-1,9±1,41	-2,04±1,18	<b>0,59</b> [0,03; 1,15]	0,45 [-0,17; 1,07]	-0,14 [-0,91; 0,63]
				<b>Δ%</b> <b>1-2</b>	<b>Δ%</b> <b>1-3</b>	<b>Δ%</b> <b>2-3</b>
BMD L1-L4	0,817±0,152	0,833±0,221	0,991±0,226	-1,8 [-13,8; 10,6]	<b>21,3</b> [4,6; 38,4]	<b>23,5</b> [3,5; 45,5]
BMD, шейка бедра	0,653±0,118	0,726±0,147	0,915±0,869	<b>11,3</b> [0,8; 22,1]	40,1 [-29,9; 110,4]	25,9 [-37,2; 89,8]
BMD, total hip	0,685±0,139	0,773±0,203	0,727±0,141	12,9 [-1; 27,1]	6,1 [-6,9; 19,4]	-6 [-20,1; 9,2]

Таблица 7. Динамика лабораторных маркеров костного ремоделирования на фоне костно-анаболической терапии (n=100)

Характеристика, M ± SD	Старт исследования (1), n=100	12 мес (2), n=99	24 мес (3), n=97	Δ% 1-2	Δ% 1-3	Δ% 2-3
N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), нг/мл	64,16±49,03	121,23±88,43	88,79±50,05	<b>88,9</b> [18,2; 175,2]	38,4 [-13,2; 101,3]	-26,8 [-54,8; 8,2]
Остеокальцин, нг/мл	20,70±17,61	24,51±15,65	44,46±26,16	18,4 [-32,1; 87]	<b>114,8</b> [19,2; 243,1]	<b>97,5</b> [13,8; 204,6]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	123,8±87,88	135,5±56,1	117,66±107,8	9,5 [-18; 41,3]	-5 [-51,1; 45]	-13,2 [-55; 31,7]
C-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,332±0,29	0,679±0,4	0,826±0,42	<b>104,5</b> [15; 233,5]	<b>148,8</b> [21,1; 324,5]	21,6 [-34,2; 87,6]
Витамин D3, нг/дл	27,74±16,9	35,87±11,8	43,09±25,7	<b>9,2</b> [-0,14; -18,2]	<b>13,7</b> [-3,3; -18,2]	7,2 [-17,9; 3,5]

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Репрезентативность выборок

Набор участников исследования проводился на базе федерального научного центра. В исследование вошли пациенты, обратившиеся амбулаторно в Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

### Сопоставление с другими публикациями

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности костно-анаболической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с остеопорозом

и синдромом падений. Большинство пациентов, включенных в исследование, были женщины (98%) в возрасте 75,3±8,0 года, с высоким индексом коморбидности Чарльсон (6,43±1,64 балла). В нашем ранее опубликованном исследовании мы также получили, что у пациентов с остеопорозом в сравнении с пациентами без него индекс коморбидности достоверно выше [5].

Все пациенты имели в анамнезе низкоэнергетические переломы. Некоторые исследования свидетельствуют, что компрессионные переломы позвонков являются самым частым осложнением остеопороза [19]. Самыми частыми из всех перенесенных переломов у наших испытуемых были именно вертебральные переломы,

в ряде случаев — нескольких позвонков. Этот феномен описан как «эффект домино»: перелом одного позвонка повышает вероятность для последующих переломов других позвонков в 5 раз и переломов других локализаций в 2–3 раза [20]. Каждый пятый испытуемый имел перелом проксимального отдела бедренной кости, и лишь трети (33,3%) из них проводилось оперативное лечение. Известно, что всем пациентам с патологическим переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется госпитализация и хирургическое лечение в течение 48 часов [13, 21, 22]. Однако, в реальной клинической практике мы наблюдаем значительно более редкую частоту оперативных вмешательств, так же, как и назначение антиостеопоротической терапии. Несмотря на наличие тяжелого остеопороза антиостеопоротическую терапию до начала исследования получали далеко не все пациенты (61%).

Эффективность терипаратида была оценена в нашем исследовании на основании частоты новых переломов, прироста МПК и динамики маркеров костного ремоделирования. Полученные данные показали статистически значимое уменьшение количества новых случаев любых низкоэнергетических переломов через 12 мес лечения терипаратидом. Через 24 мес количество переломов также уменьшилось, но эти изменения не показали достоверной разницы. Снижение частоты переломов на фоне костно-анаболической терапии было показано в ряде исследований. Например в исследовании, в котором изучали данные Medicare и Medicaid Services США 1 278 296 женщин в возрасте 65 лет и старше, получавших различные антиостеопоротические препараты, в том числе терипаратид ( $n=20\ 610$ ). Оказалось, что через 12 мес лечения было отмечено снижение переломов любой локализации, а также вертебральных и невертебральных переломов среди пациентов, получавших деносумаб, золедроновую кислоту, пероральные бисфосфонаты и терипаратид. При этом у пациентов, принимавших терипаратид, максимальное снижение риска было показано для вертебральных переломов (72%; ДИ 69%–75%) [23]. Метаанализ, включивший 107 исследований суммарно 193 987 женщин (возраст 66 лет; длительность наблюдения в среднем 28 мес), также показал значительное снижение переломов позвонков и внепозвоночных переломов при приеме терипаратида [24]. В сравнительном исследовании женщин с постменопаузой и тяжелым остеопорозом, получающих терипаратид и ризедронат, было показано большее снижение риска переломов позвонков и меньшее количество случившихся новых переломов среди пациенток в группе терипаратида [18]. Результаты еще одного мета-анализа показали, что применение терипаратида ассоциировано со снижением риска переломов позвонков (RR 0,57, 95% ДИ 0,35–0,93,  $p=0,024$ ). Кроме того, на фоне терапии терипаратидом установлен прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 6, 12 и 18 мес в сравнении с бисфосфонатами ( $p<0,05$ ) и МПК в шейке бедренной кости в течение 18 мес ( $p<0,05$ ) [25]. В нашем исследовании статистически значимый прирост МПК был отмечен в несколько более поздние сроки: в поясничном отделе позвоночника через 24 месяца, а в шейке бедра — через 12 месяцев применения терипаратида.

Также наше исследование продемонстрировало, что через 12 мес терапии терипаратидом достоверно уменьшилось как число пациентов, испытывающих болевой синдром, так и интенсивность боли (с сильной до умеренной), через 24 мес костно-анаболической терапии такого эффекта отмечено не было. Ранее в метаанализе 4 исследований было показано статистически значимое снижение случаев боли в спине у пациентов, получавших терипаратид, по сравнению с плацебо и с антирезорбтивной терапией [26]. Peschalis E.P. и соавт. наблюдали у женщин в постменопаузе, получавших терипаратид, снижение сильных и умеренных болей в спине на 57% [27].

Американская ассоциация клинической химии и Национальный альянс здоровья костей США определяют основным маркером костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа, а маркером образования кости — PINP [28]. Существуют доказательства, что повышенные уровни маркеров резорбции костей и пониженные уровни маркеров формирования костей связаны с повышенным риском переломов [29]. В ходе исследования мы оценивали маркеры костного ремоделирования. На фоне проводимой костно-анаболической терапии через 12 мес отмечено статистически значимое увеличение P1NP и С-концевого телопептида коллагена 1 типа, через 24 мес — остеокальцина и С-концевого телопептида. Известно, что PINP увеличивается через несколько месяцев после начала лечения терипаратидом, что с одной стороны используется для мониторинга эффективности лечения и с другой стороны является предиктором прироста МПК [30]. Повышение С-концевого телопептида коллагена 1-го типа может быть объяснено одновременным увеличением резорбции костей, которое наблюдается при лечении терипаратидом [31].

Согласно клиническим рекомендациям по остеопорозу 2021 г. все препараты для лечения остеопороза рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и колекальциферола [13]. Известно, что препараты кальция и витамина D3 оказывают положительное влияние на мышечную массу, силу и баланс, снижая риск падений и переломов [32, 33]. Все наши пациенты в течение всего периода исследования получали препараты кальция и витамина D3, на фоне чего зафиксировано достоверно увеличение концентрации витамина D3.

#### Клиническая значимость результатов

Полученные данные продемонстрировали эффективность и безопасность костно-анаболической терапии в лечении тяжелого остеопороза у гериатрических пациентов с синдромом падений. На фоне применения терипаратида показаны: уменьшение количества новых случаев любых низкоэнергетических переломов, статистически значимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 24 мес, в шейке бедра — через 12 мес проводимой терапии, положительная динамика маркеров костного ремоделирования и уменьшение числа пациентов, испытывающих боль и снижение ее интенсивности. Невысокая частота нежелательных побочных реакций, большая часть из которых нетяжелая, развивается и купируется в первые месяцы применения препарата, позволяет рекомендовать костно-анаболическую терапию не только как эффективную, но и безопасную, что играет важную роль в выборе лечебной стратегии у гериатрических пациентов.

### Ограничения исследования

Большая временная часть исследования пришлась на период пандемии, вызванной SARS-CoV-2. Противоэпидемические ограничительные мероприятия касались в первую очередь пациентов пожилого и старческого возраста, что ограничивало их привычную повседневную физическую, когнитивную и социальную активность, что, возможно, могло повлиять на результаты и нашего исследования.

### Направления дальнейших исследований

Считаем целесообразным проведение исследований по изучению влияния антиостеопоротической терапии на параметры гериатрического статуса (функциональный, когнитивный) с целью сохранения автономности пожилых людей, улучшения их качества и продолжительности жизни.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У гериатрических пациентов с тяжелым остеопорозом и синдромом падений применение костно-анаболической терапии показало снижение количества новых случаев любых низкоэнергетических переломов, прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 24 мес, в шейке бедра — через 12 мес проводимой терапии. Кроме того, снизилось количество пациентов, испытывающих хронический болевой синдром и интенсивность боли, а также отмечена положительная динамика маркеров костного ремоделирования. Все это позволяет считать применение терипаратида как эффективную ин-

тервенцию по лечению тяжелого остеопороза у гериатрических пациентов с синдромом падений.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование было выполнено в рамках Государственного задания «Оптимизация диагностики и ведения сочетанных заболеваний опорно-двигательного аппарата у пациентов пожилого и старческого возраста с целью сохранения автономности» № 69.7-2021.

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

**Участие авторов.** Ховасова Н.О. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Дудинская Е.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Наумов А.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Ткачева О.Н. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Мачехина Л.В. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов; Онучина Ю.С. — существенный вклад в получение, анализ данных или интерпретацию результатов.

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

- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- Bączyk G, Samborski W, Jaracz K. Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):819-827. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.55012>
- Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453-476. doi: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2\\_16](https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_16)
- Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):744-751. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.744>
- Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н. Характеристика гериатрического и соматического статуса у пациентов с остеопорозом // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 45-54. [Khovasova NO, Naumov AV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN. Characteristics of geriatric and somatic status in patients with osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):45-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12751>
- Yusuf AA, Matlon TJ, Grauer A, et al. Utilization of osteoporosis medication after a fragility fracture among elderly Medicare beneficiaries. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):31. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0285-0>
- Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, et al. Osteoporosis Medication Use After Hip Fracture in U.S. Patients Between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):1929-1937. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2202>
- Singer A, Exuzides A, Spangler L, et al. Burden of Illness for Osteoporotic Fractures Compared With Other Serious Diseases Among Postmenopausal Women in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(1):53-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.011>
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2):136. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>
- Barron RL, Oster G, Grauer A, et al. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2103-2111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05294-3>
- International Osteoporosis Foundation. [Internet] Capture the Fracture: a global campaign to break the fragility fracture cycle. 2012. [cited 03 February 2018]. Available from: <http://www.capturethefracture.org/>
- Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2020;104(5):873-884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. [Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-1441. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>

15. Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients with a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1040-1051. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3067>
16. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):404-414. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090731>
17. Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(17):1583-1587. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.0137>
18. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):230-240. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32137-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32137-2)
19. McCarthy J, Davis A. Diagnosis and Management of Vertebral Compression Fractures. *Am Fam Physician.* 2016;94(1):44-50.
20. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, et al. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1689-1696. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2225-1>
21. British Orthopaedic Association. The care of patients with fragility fracture. The Blue Book; 2007.
22. Van Heghe A, Mordant G, Dupont J, et al. Effects of Orthogeriatric Care Models on Outcomes of Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(2):162-184. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00913-5>
23. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):33. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0439-3>
24. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1623-1630. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00192>
25. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2019;66(5):1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.03.004>
26. Genant HK, Halse J, Briney WG, et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion.* 2005;21:1027-1034. doi: <https://doi.org/10.1185/030079905X49671>
27. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4644-4649. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2489>
28. Bauer D, Krege J, Lane N, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2425-2433. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2049-z>
29. Massera D, Xu S, Walker MD, et al. Biochemical markers of bone turnover and risk of incident hip fracture in older women: the Cardiovascular Health Study. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1755-1765. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05043-1>
30. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2159-2171. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2646-0>
31. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585-1594. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
32. Gielen E, Bergmann P, Bruyère O, et al. Osteoporosis in Frail Patients: A Consensus Paper of the Belgian Bone Club. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(2):111-131. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0266-3>
33. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults — The PROVIDE study. *Clin Nutr.* 2018;37(2):551-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.005>

Рукопись получена: 21.03.2022. Одобрена к публикации: 04.04.2022. Опубликовано online: 30.06.2021.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н., научный сотрудник, ассистент [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; SPIN-код: 6453-5835; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; e-mail: machehina\_lv@rgnkc.ru

Онучина Юлия Сергеевна, к.м.н. [Julia S. Onuchina, PhD, research fellow, associate Professor]; SPIN-код: 8034-0875; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0556-1697>; e-mail: onuchina90@list.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ховасова Н.О., Дудинская Е.Н., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В., Онучина Ю.С. Влияние костно-анаболической терапии на параметры костного ремоделирования и плотность кости у гериатрических пациентов с остеопорозом и синдромом падений // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13079>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Khovasova NO, Dudinskaya ED, Naumov AV, Tkacheva ON, Machekhina LV, Onuchina JS. Effect of bone anabolic therapy on bone remodeling and bone density in geriatric patients with osteoporosis and falling syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13079>

## ЭКТОПИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ



© Е.В. Шрёдер<sup>1,2\*</sup>, Т.А. Вадина<sup>1</sup>, М.Б. Конюхова<sup>2</sup>, Е.В. Нагаева<sup>1</sup>, Т.Ю.Ширяева<sup>1</sup>, С.М. Захарова<sup>1</sup>, М.В. Дегтярев<sup>1</sup>, Э.О. Вязьменов<sup>1</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Частота эктопии среди всех вариантов дисгенезии варьирует от 30 до 70%, наиболее частая ее локализация — корень языка. Оториноларингологами, онкологами, педиатрами язычная эктопия может приниматься за гипертрофию язычной миндалины или фиброму корня языка, что приводит к необоснованному хирургическому лечению. Ключевую роль в диагностике эктопии играет скинтиграфия щитовидной железы (ЩЖ).

**ЦЕЛЬ.** Оценить этиологическую структуру врожденного гипотиреоза (ВГ) и продемонстрировать клиническое течение у пациентов с эктопией тиреоидной ткани в корень языка.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследована группа пациентов с ВГ. Всем пациентам проведены УЗИ шеи, радионуклидные исследования. Обследования проводились на фоне отмены гормональной терапии в течение 14 дней или до ее начала. Пациентам с эктопией в корень языка проведена видеофибrolарингоскопия. Части пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование панели генов-кандидатов, ответственных за развитие ВГ методом NGS.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 73 пациента с первичным ВГ в возрасте от 2 нед до 17,3 года. Медиана возраста пациентов на момент обследования составляла 6,9 года [4,8; 10,0]. 69 детям диагноз установлен по результатам неонатального скрининга, 4 детям с эктопией ЩЖ — после 6 лет. При проведении УЗИ аплазия диагностирована у 47,9% пациентов, у одного — гемиагенезия и у 26,0% — эктопия ткани ЩЖ различной локализации. У 24,7% детей тиреоидная ткань обнаружена в типичном месте. При проведении скинтиграфии аплазия ЩЖ подтверждена у 65,7% детей. У 31 ребенка (42,4%) выявлены различные варианты эктопически расположенной ткани ЩЖ: эктопия ЩЖ в корень языка имела у 25 детей (80,6%), эктопия в подъязычную область — у 5 детей (16,2%), двойная эктопия выявлена у 1 ребенка.

Уровень неонатального тиреотропного гормона у детей с эктопией ЩЖ составил 124 МЕ/мл и был достоверно ниже, чем у детей с аплазией, — 219 МЕ/мл,  $p < 0,05$ . Напротив, уровень тиреоглобулина у детей с эктопией был достоверно выше, чем при аплазии, — 37,12 нг/мл против 0,82 нг/мл,  $p < 0,05$ .

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В диагностике этиологии ВГ оптимальным является сочетание двух методов — УЗИ и тиреосквинтиграфии, поскольку каждый метод компенсирует недостатки другого. Проведенное нами исследование демонстрирует важность проведения скинтиграфии детям с ВГ и пациентам с образованием корня языка и передней поверхности шеи. При подтверждении эктопии ЩЖ в корень языка и при отсутствии симптомов обструкции или кровотечения рекомендовано направить пациента к эндокринологу для назначения консервативного лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденный гипотиреоз; дисгенезия щитовидной железы; эктопия щитовидной железы; скинтиграфия щитовидной железы; УЗИ щитовидной железы.

## ECTOPIC THYROID GLAND: CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTICS IN CHILDREN

© Ekaterina V. Shreder<sup>1,2\*</sup>, Tatiana A. Vadina<sup>1</sup>, Marina B. Konyukhova<sup>2</sup>, Elena V. Nagaeva<sup>1</sup>, Tatiana Y. Shiryaeva<sup>1</sup>, Svetlana M. Zakharova<sup>1</sup>, Mikhail V. Degtyarev<sup>1</sup>, Eduard O. Vyazmenov<sup>1</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The frequency of ectopia of thyroid gland among all types of dysgenesis varies from 30 to 70%, its most common localization is the root of the tongue. Otorhinolaryngologists, oncologists, pediatricians can take lingual ectopia for hypertrophy of the lingual tonsil or fibroma of the tongue root, which leads to unreasonable surgical treatment. Thyroid scintigraphy plays a key role in the diagnosis of ectopia.

**AIM:** To assess the etiological structure of congenital hypothyroidism (CH) and demonstrate the clinical course in patients with ectopic thyroid tissue in the root of the tongue.

**MATERIALS AND METHODS:** A group of patients with CH was examined. All patients underwent neck ultrasound and radionuclide imaging. The examination was carried out against the background of the abolition of hormone replacement therapy for 14 days or before its initiation. Patients with ectopia in the root of the tongue underwent videofibrolaryngoscopy. Some patients underwent a genetic study with using genes panel of a panel of candidate genes responsible for the development of CH using the NGS method. The molecular genetic study was conducted to some patients, next-generation sequencing with the genes panel.



**RESULTS:** The study included 73 patients with primary CH aged from 2 weeks to 17.3 years: 69 children were diagnosed based on the results of neonatal screening, 4 children with thyroid ectopia were first examined older than 6 years. The median age of patients at the time of the examination was 6.9 years [4.8; 10.0]. By data of ultrasound aplasia was diagnosed in 47.9% of patients, one child had hemiagenesis and ectopic thyroid tissue of various localization was detected in 26.0% of children. In 24.7% of children thyroid tissue was found in a typical location. Scintigraphy confirmed thyroid aplasia in 65.7% of children. Examination revealed various variants of ectopically located thyroid tissue in 31 children (42.4%): thyroid ectopia in the root of the tongue in 25 children (80.6%), ectopia in the sublingual region in 5 children (16.2%), double ectopia was detected in 1 child.

The median level of TSH in newborns with ectopic thyroid gland was 124 IU/ml and was significantly lower than in children with aplasia — 219 IU/ml,  $p < 0.05$ . On the other side the level of TG in children with ectopia was significantly higher than in children with aplasia — 37.12 ng/ml versus 0.82 ng/ml,  $p < 0.05$ .

**CONCLUSION:** Combination of two methods is the best diagnostic approach to determine the etiology of CH — ultrasound and scintigraphy studies compensates deficiencies of each other. Our study demonstrates the importance of scintigraphy in children with CH and patients with the formation of the root of the tongue and the anterior surface of the neck in order to avoid unnecessary removal of the thyroid gland. In case of confirmation of thyroid ectopia in the root of the tongue and in the absence of symptoms of obstruction or bleeding, it is recommended to refer the patient to an endocrinologist for conservative treatment.

**KEYWORDS:** congenital hypothyroidism; thyroid dysgenesis; ectopia of the thyroid gland; thyroid scintigraphy; ultrasound of the thyroid gland.

## ОБОСНОВАНИЕ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — одно из частых врожденных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у детей. Заболеваемость в РФ составляет 1:3617 новорожденных (от 1:2379 до 1:4752 в различных федеральных округах) [1]. Наиболее частая причина заболевания — дисгенезия ЩЖ, на долю которой, по данным разных авторов, приходится 70–85% [2–8]. В структуре дисгенезии ЩЖ выделяют аплазию, эктопию, гипоплазию и гемиагезию.

Частота эктопии среди всех видов дисгенезии ЩЖ варьирует от 30 до 70%, наиболее частая ее локализация — корень языка [4, 6, 8–12]. Частота язычной эктопии по данным аутопсии составляет 9,8% [13]. В эктопированной ткани могут выявляться узловое образования и развиваться хронический аутоиммунный тиреоидит [11], карцинома ЩЖ корня языка встречается крайне редко — в литературе описаны единичные клинические случаи [14–22].

Первый случай пациента с язычной эктопией описан W. Nickman в 1869 г. Это была новорожденная девочка, которая умерла от удушья через 16 ч после рождения [23].

Эктопия ЩЖ может длительное время оставаться недиагностированной, более чем в половине случаев выявляется в возрасте до 18 лет [24]. В момент диагностики функция ЩЖ может быть как сохранена, так и снижена [25–27]. В редких случаях могут появиться такие симптомы, как затруднение глотания, ощущение инородного тела, кашель, изменение голоса, храп, апноэ во сне, а в более тяжелых случаях — кровотечение и обструкция дыхательных путей [28–35]. Выраженность клинической картины зависит от размера и локализации эктопированной тиреоидной ткани.

Оториноларингологами, онкологами, педиатрами язычная эктопия ЩЖ может приниматься за гипертрофию язычной миндалины или фиброму корня языка, что приводит к хирургическому лечению.

Ключевую роль в диагностике эктопии играет сцинтиграфия ЩЖ. В настоящее время в России детям с ВГ

обычно проводится только ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, однако оно не позволяет выявить большинство вариантов эктопии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить этиологическую структуру и продемонстрировать клиническое течение ВГ у пациентов с эктопией ЩЖ в корень языка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Обследование пациентов проведено в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — ЭНЦ).

*Время исследования.* В исследование включены пациенты, обследованные с ноября 2020 г. по октябрь 2021 г.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения в исследование: дети с ВГ в возрасте от 0 до 18 лет с полученным информированным согласием пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения: отзыв согласия пациента или его законного представителя принимать участие в исследовании.

**Способ формирования выборки из изучаемой популяции:** сплошной.

### Дизайн исследования

Работа представляет собой одноцентровое интервенционное одномоментное несравнительное исследование, включающее 73 пациента с первичным ВГ в возрасте от 2 нед до 18 лет. Набор пациентов в группы проводился на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения. Всем пациентам проведены УЗИ шеи, радионуклидные исследования: планарная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Определение уровня тиреоглобулина и сцинтиграфия

проводились на фоне отмены гормональной терапии в течение 14 дней или до ее начала. Пациенты с эктопией в корень языка осмотрены оториноларингологом с применением видеофибрларингоскопии.

#### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

**Лабораторное обследование** — определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>), свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>), тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории ЭНЦ (заведующая лабораторией Л.В. Никанкина). Лабораторные исследования выполнены на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITECT i2000sr (Abbott).

**Ультразвуковое исследование** проводилось врачом ультразвуковой диагностики С.М. Захаровой в консультативно-диагностическом центре ЭНЦ (руководитель — д.м.н., проф. Н.Н. Волеводз) на аппарате Voluson E8 expert (GE Healthcare) с линейным датчиком 11L специализированного экспертного уровня. Исследование проведено с использованием цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК, ЭДК).

**Молекулярно-генетическое исследование** проводилось 3 детям с язычной эктопией, представленным подробно в статье. Исследование выполнено в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний Института персонализированной медицины ЭНЦ (директор Института — к.б.н. П.Ю. Волчков). Забор крови проводился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Исследование проведено методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (150x2). Средняя глубина покрытия — 111x, ширина покрытия (10x) — 98%. Панель праймеров «Врожденный гипотиреоз» охватывает кодирующие области 23 генов: *AITD3*, *DUOX1*, *DUOX2*, *DOXA2*, *FOXE1*, *GLIS3*, *GNAS*, *IYD*, *NKX2-1*, *NKX2-5*, *PAX8*, *SECISBP2*, *SLC16A2*, *SLC26A4*, *SLC5A5*, *THRA*, *THRB*, *TPO*, *TRH*, *TRHR*, *TSHB*, *TSHR*, *UBR1*.

**Сцинтиграфия ЩЖ** (области шеи и верхнего средостения) проводилась в отделении радионуклидной диагностики ЭНЦ (заведующий отделением М.В. Дегтярев) на гамма-камере ОФЭКТ Discovery NM630 с применением <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата. Доза радиофармпрепарата (РФП) рассчитывалась индивидуально в зависимости от массы тела пациента с помощью калькулятора вводимой активности PedDose в [МБк] и [мКи] (<https://www.eanm.org/publications/dosage-calculator>). Раствор натрия <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата получали путем элюирования генератора <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Получаемый из генератора РФП вводился внутривенно в процедурном кабинете. Исследование проводилось через 15–20 мин после внутривенного введения РФП на гамма-камере в положении пациента лежа на спине в режиме статического планарного снимка (10 мин) и затем в режиме ОФЭКТ (15 мин). Обработка полученных данных выполнялась на рабочей станции Xeleris (GE Healthcare) с использованием итеративных методов реконструкции данных и получением трехмерного изображения распределения РФП в тканях

шеи и верхнего средостения с последующим описанием анатомо-физиологических характеристик визуализирующейся тиреоидной ткани.

**Видеофибрларингоскопия** проводилась врачом-отоларингологом Э.О. Вязменовым в консультативно-диагностическом центре ЭНЦ (руководитель — д.м.н., проф. Н.Н. Волеводз) на аппарате Pentax.

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (Version 1.1.463 — © 2009–2018 RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.3. Нормальность распределения проверена по тесту Шапиро–Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me [Q1; Q3].

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЭНЦ, протокол №17 от 28.10.2020. Информированное согласие получено от всех обследованных пациентов. В том случае, если возраст обследованных не достиг 15 лет, информированное согласие подписано законным представителем.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 73 пациента с первичным ВГ в возрасте от 2 нед до 17,3 года. Медиана возраста пациентов на момент обследования составляла 6,9 года [4,8; 10,0], распределение по полу — 48 девочек и 25 мальчиков. 69 детям диагноз установлен по результатам неонатального скрининга, 3 детям с эктопией ЩЖ в корень языка — после 6 лет, 1 ребенку с подъязычной эктопией — в возрасте 15,8 года. На всем протяжении исследования ни один пациент не был исключен.

При проведении УЗИ по месту жительства эктопированная ткань не была выявлена ни в одном случае. При проведении УЗИ с использованием ЦДК в ЭНЦ аплазия диагностирована у 47,9% пациентов, у одного ребенка имелась гемиагенезия и у 26,0% детей выявлена эктопия ткани ЩЖ различной локализации. У 24,7% детей тиреоидная ткань была обнаружена в типичном месте. В эту группу вошли как дети с гипоплазией (n=9), так и с зобом (n=9) (рис. 1, а). Медиана объема ЩЖ у детей с гипоплазией составила 1,2 мл [0,2; 1,9], у детей с зобом — 7 мл [5,3; 8,9].

При проведении сцинтиграфии аплазия ЩЖ была подтверждена у 65,7% детей (у 23 из 35 детей). У всех 18 детей с ЩЖ, расположенной в типичном месте, и 1 ребенка с гемиагенезией по данным УЗИ, локализация тиреоидной ткани была подтверждена данными сцинтиграфии (рис. 1, б).

Таким образом, по результатам визуализирующих методов обследования у 31 (42,4%) ребенка были выявлены различные варианты эктопически расположенной ткани ЩЖ:

1. эктопия ЩЖ в корень языка — у 25 детей (80,6%);
2. эктопия в подъязычную область — у 5 детей (16,2%);
3. двойная эктопия (в корень языка и подъязычную область) — у 1 ребенка.

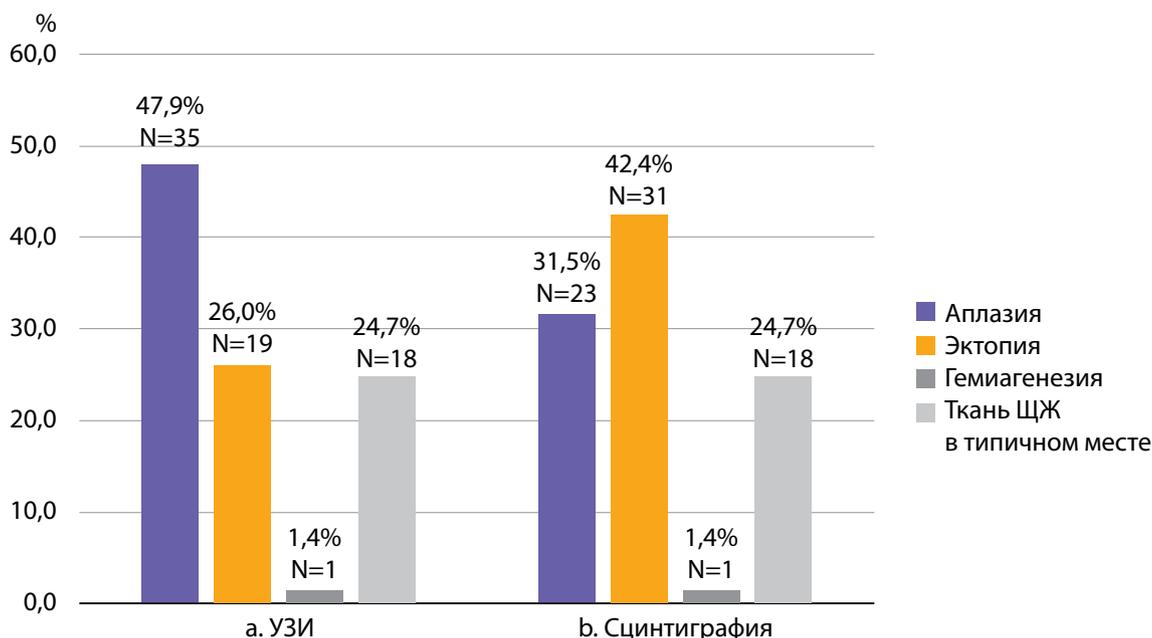


Рисунок 1. Результаты визуализации тиреоидной ткани по данным УЗИ (а) и сцинтиграфии (б).

Таким образом, эктопия ЩЖ встречается у 48,4% детей с ВГ и является наиболее частой причиной дисгенезии при ВГ. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев (87,1%) диагноз ВГ, обусловленный эктопией ЩЖ, установлен по результатам неонатального скрининга.

Уровень неонатального ТТГ у детей с эктопией ЩЖ был достоверно ниже, чем у детей с аплазией. Напротив, уровень ТГ у детей с эктопией был достоверно выше, чем при аплазии. Достоверных различий в среднесуточной дозе левотироксина натрия у детей с аплазией и эктопией ЩЖ получено не было (табл. 1).

Представляем 3 клинических случая пациентов с эктопией ЩЖ в корень языка, диагноз ВГ которым был поставлен после 6 лет, 2 из них проведено удаление эктопической ткани ЩЖ (эктопированная ткань ЩЖ была расценена как гипертрофия язычной миндалины или фиброма корня языка). Эти случаи демонстрируют важность проведения сцинтиграфии для диагностики эктопии тиреоидной ткани.

#### Девочка 8 лет.

В 6,5 года, после перенесенной ангины, выявлено объемное образование корня языка, девочка была проконсультирована оториноларингологом, установлен диагноз: гипертрофия язычной миндалины (рис. 2).

Девочка была госпитализирована в хирургический стационар, диагностирована фиброма корня языка. Результаты

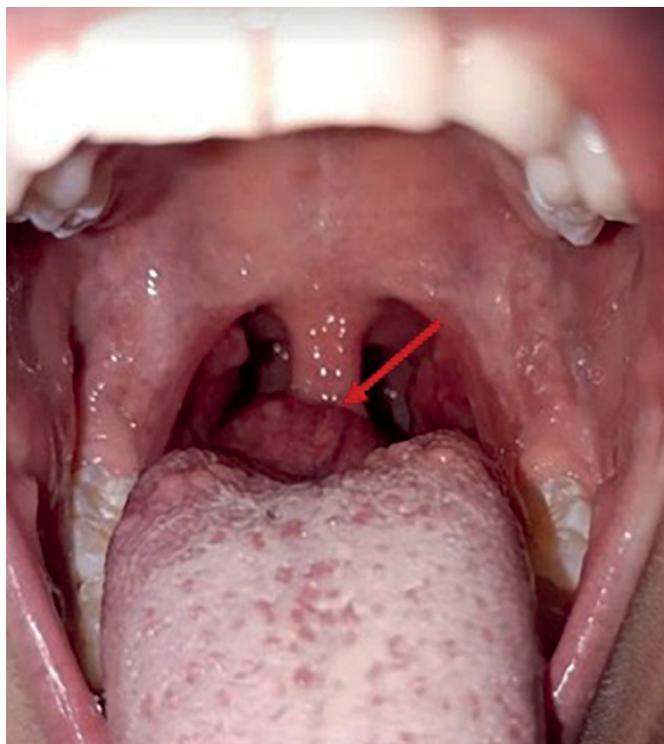


Рисунок 2. Эктопированная ткань ЩЖ в корень языка при фарингоскопии в 6,5 года.

Таблица 1. Уровни неонатального ТТГ, ТГ и среднесуточная доза левотироксина натрия у детей с ВГ

Вариант дисгенезии ЩЖ	Количество детей, N	Уровень неонатального ТТГ (норма до 9 МЕ/мл)	Уровень ТГ, (норма 3,5–77 нг/мл)	Суточная доза левотироксина натрия, мкг/кг/сут
Аплазия	23	219 [194,0; 343,0]	0,82 [0,04; 6,28]	2,9 [2,4; 3,4]
Эктопия	31	124 [63,0; 252,0]	31,12 [23,2; 64,0]	2,6 [2,0; 3,0]
<b>p</b>		<0,05	<0,05	>0,05

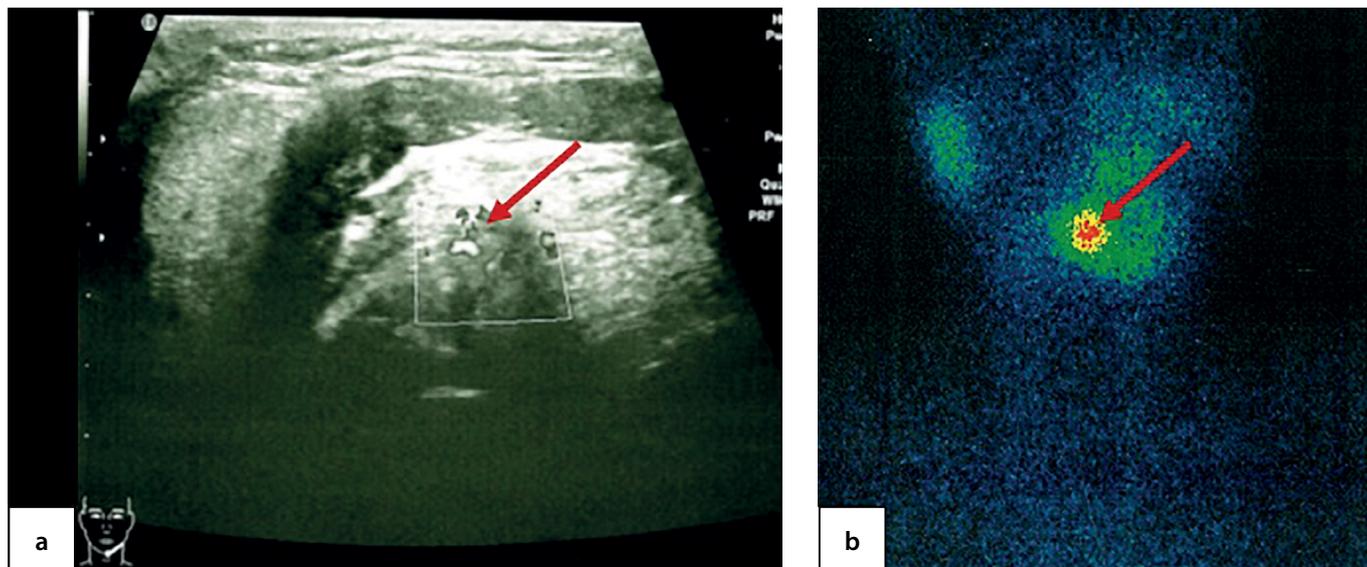


Рисунок 3. Эктопированная ткань ЩЖ в корень языка у ребенка 7,5 года по данным УЗИ (а) и скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом (b).

МРТ шеи подтвердили наличие «образования в корне языка», которое затем было удалено. По данным гистологического исследования описана тиреоидная ткань. Через 3 нед после хирургического лечения у ребенка диагностирован гипотиреоз (ТТГ — 206 мЕд/л, св.Т<sub>4</sub> — 5,02 пмоль/л). Назначена гормональная терапия левотироксином натрия.

В 7,5 года пациентка впервые обратилась в ЭНЦ. По данным УЗИ выявлена остаточная тиреоидная ткань в корне языка размерами 1,0×0,7×0,5 см и впервые обнаружена киста передней поверхности шеи слева размерами 0,4×0,3×0,2 см (рис. 3, а). Тиреосцинтиграфия подтвердила наличие остаточной тиреоидной ткани, эктопированной в корень языка, округлой формы размерами 1,4×1,2×1,5 см (рис. 3, b). Девочка продолжает получать гормональную терапию левотироксином натрия в дозе 2,4 мкг/кг/сут.

#### Девочка 6,5 года.

В 6 лет у ребенка появился периодический кашель. При осмотре выявлено объемное образование корня языка. Наличие образования подтверждено результатами КТ и МРТ (размеры 1,4×1,9×1,3 см). Девочка госпитализирована в онкологический стационар, где онкологом и оториноларингологом принято решение о хирургическом удалении образования. По данным обследования онкомаркеры отри-

цательные (альфафетопротеин 3,11 нг/мл, бета-субъединица хорионического гонадотропина человека 1,2 мМЕд/мл). Пациентке проведено оперативное лечение, образование удалено. При проведении гистологического исследования выявлена тиреоидная ткань. При контрольном обследовании через 3 нед у ребенка диагностирован гипотиреоз (ТТГ — 108 мЕд/л, св.Т<sub>4</sub> — 7,61 пмоль/л), назначена гормональная терапия левотироксином натрия.

В 6,5 года впервые обратилась в ЭНЦ. По данным УЗИ признаки аплазии ЩЖ, выявлена киста передней поверхности шеи справа 1,0×0,6×0,7 см (рис. 4, а), проведенная тиреосцинтиграфия подтвердила наличие остаточной тиреоидной ткани, эктопированной в корень языка, округлой формы размерами 1,0×1,2×1,0 см (рис. 4, b). Девочка продолжает получать гормональную терапию левотироксином натрия в суточной дозе 2,5 мкг/кг/сут.

#### Девочка 6,5 года.

В 6 лет появились жалобы на дискомфорт при глотании, родители заметили наличие образования в области корня языка. КТ подтвердила наличие образования в области корня языка, интенсивно накапливающее контраст, размерами 1,4×1,6×1,7 см. По данным УЗИ в типичном месте ткань ЩЖ не определялась. В гормональном

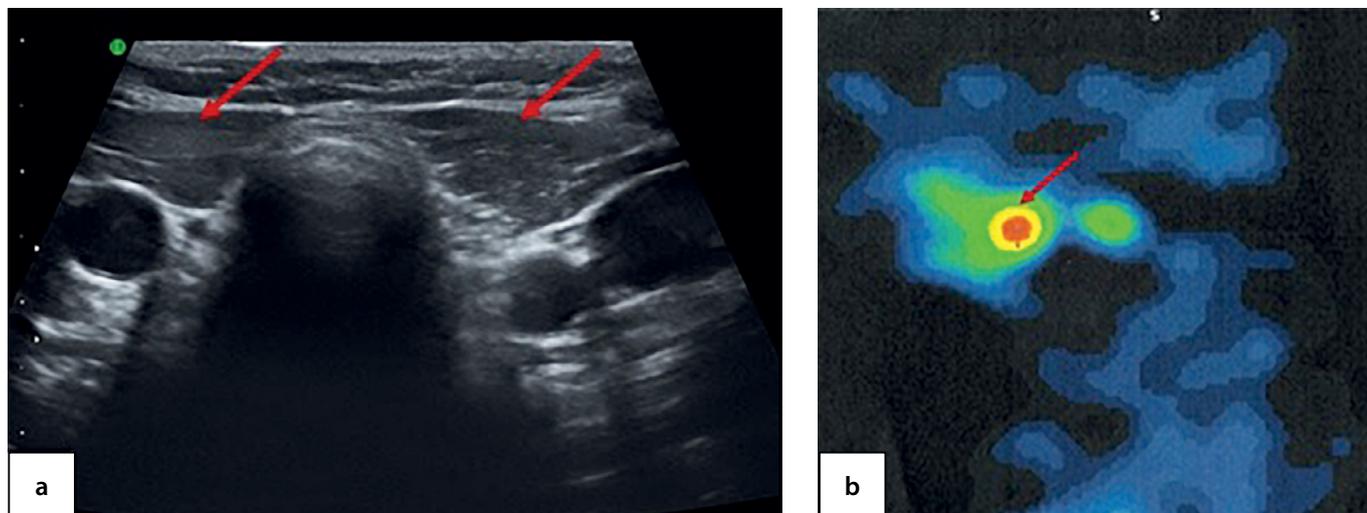


Рисунок 4. Пустое ложе ЩЖ у ребенка 6,5 года по данным УЗИ (а) и остаточная ткань ЩЖ, эктопированная в корень языка, по данным скintiграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом в режиме ОФЭКТ (b).

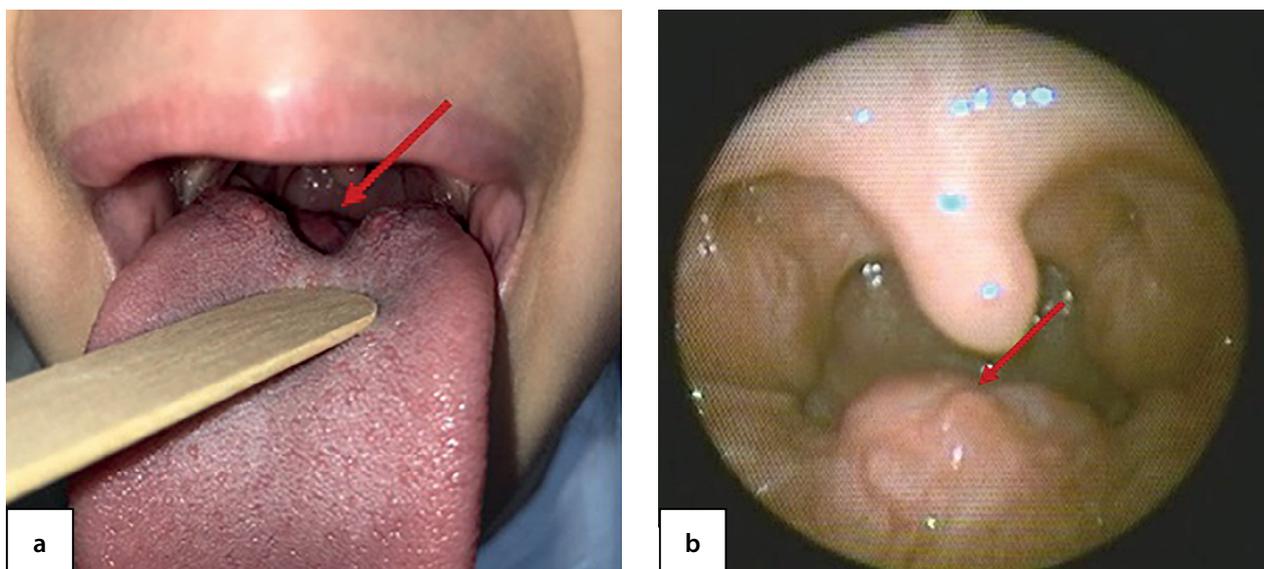


Рисунок 5. Эктопированная ткань ЩЖ в корень языка при фарингоскопии (а) и видеофибrolарингоскопии (b) у ребенка в 7,5 года.

профиле выявлен субклинический гипотиреоз (ТТГ — 5,83 мЕд/мл, св.Т<sub>4</sub> — 16,1 пмоль/л), назначен левотироксин натрия из расчета 0,6 мкг/кг/сут.

В 7,5 года впервые обследована в ЭНЦ с жалобами на дискомфорт при глотании, периодический кашель. При фарингоскопии визуализировалось образование в корне

языка (рис. 5, а). Ребенок проконсультирован оториноларингологом, при проведении видеофибrolарингоскопии четко видно объемное образование (рис. 5, b).

По данным УЗИ в проекции корня языка выявлена ткань ЩЖ размерами 1,9×1,4×1,6 см, округлой формы, пониженной эхогенности, однородной структуры с активной

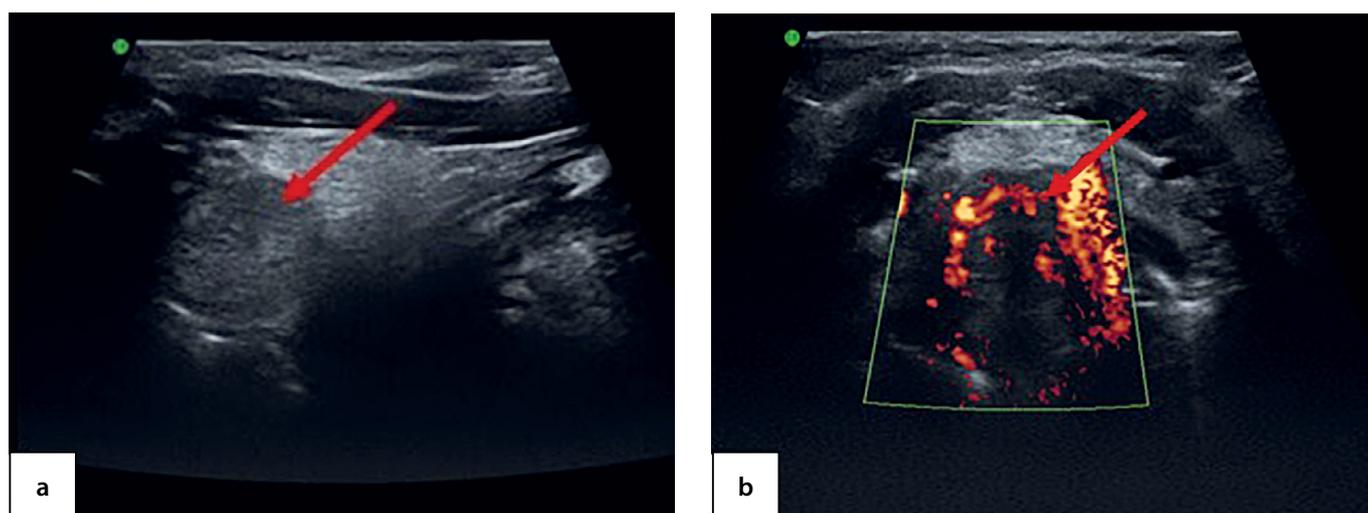


Рисунок 6. Эктопированная ткань ЩЖ в корень языка у пациентки 7,5 года по данным: УЗИ в продольной (а) и поперечной проекции с применением ЭДК (b) и сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом в планарном режиме (c).

васкуляризацией при ЦДК и ЭДК (рис. 6, а, б). Кроме того, выявлена киста передней поверхности шеи справа размерами 0,4×0,3×0,2 см. Тиреосцинтиграфия подтвердила наличие тиреоидной ткани, эктопированной в корень языка (размеры 1,4×1,5×1,8 см) (рис. 6, с). Доза левотироксина натрия пациентке была увеличена до 1,3 мкг/кг/сут.

В связи с тем что дисгенезия ЩЖ наиболее часто обусловлена мутациями в генах *PAX8*, *NKX2-1*, *NKX2-5*, *TSHR*, *FOXE1* [36], 3 представленным пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование, клинически значимых изменений не выявлено ни в одном случае.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании по результатам комплексного лабораторно-инструментального обследования у 87,7% пациентов с ВГ (у 64 пациентов из 73) имелась дисгенезия ЩЖ, что согласуется с мировыми данными [2–8]. В структуре дисгенезии ЩЖ превалировала эктопия — 48,4%, аплазия встречалась у 35,9% детей, у 14,1% имелась гипоплазия и у 1 ребенка — гемиагенезия ЩЖ. В зарубежных исследованиях в структуре ВГ также преобладает эктопия (40–60%) [3, 8, 37–41]. На долю аплазии приходится 15–30% случаев, на гипоплазию — порядка 5% [9, 37–38, 42].

Функция эктопированной ткани ЩЖ в нашем наблюдении варьировала от субклинического до манифестного гипотиреоза. У 94,5% детей диагноз ВГ был установлен по результатам неонатального скрининга, у 4 детей эктопия выявлена в возрасте после 6 лет. У 2 детей было проведено оперативное удаление эктопированной ЩЖ.

Клинические проявления у 3 нами описанных пациентов были различны. В первом случае эктопия выявлена при осмотре педиатром после перенесенной ангины, во втором — единственным клиническим проявлением был периодический кашель, в третьем — объемное образование проявлялось дисфагией и кашлем. Аналогичные клинические проявления, связанные с эктопически расположенной тиреоидной тканью, согласуются с литературными данными и зависят от объема эктопированной ткани [28–34, 43]. У остальных 22 детей с эктопией ЩЖ в корень языка диагноз был установлен по результатам неонатального скрининга, клинических проявлений (кашля, дисфагии) не отмечалось. Это связано с небольшим объемом эктопированной ткани на фоне терапии левотироксином натрия.

В нашем исследовании уровень неонатального ТТГ у большинства детей с эктопией ЩЖ был высоким, но достоверно ниже, чем при аплазии. Большинство исследователей также сообщают о высоких значениях неонатального ТТГ у детей с ВГ, обусловленным эктопией ЩЖ. По данным R. Perry et al. у детей с эктопией средний уровень ТТГ — 144 мМЕ / л [4]. E. Karakoc-Aydiner et al. показали, что уровень ТТГ при эктопии выше 100 мМЕ/л (в среднем 130 мМЕ/л), а уровень ТГ 34,5 нг/мл [40], что также согласуется с результатами нашего исследования.

В исследовании мы показали, что УЗИ выявляет эктопию ЩЖ у четверти детей (26%). При проведении тиреосцинтиграфии все случаи эктопии по данным УЗИ были подтверждены, выявлено 12 новых случаев эктопий, которые ранее были расценены как аплазия. Низкая специфичность УЗ-метода была продемонстрирована в ряде

публикаций [44, 45]. УЗИ является неинвазивным и экономичным методом обследования, однако не обладает высокой чувствительностью и специфичностью, не позволяет выявить большинство вариантов эктопии и оценить функциональную активность тиреоидной ткани при ее наличии. При отсутствии ЩЖ в типичном месте следует оценить места ее возможной эктопии.

Известно, что клетки ЩЖ человека имеют двойственное происхождение. Медиальный зачаток железы формируется из срединного выпячивания вентральной стенки глотки между I и II парами глоточных карманов, а два латеральных зачатка (ультимобранхиальные тела) являются производными IV пары глоточных карманов и нервного гребня. Закладка ЩЖ у плода формируется на 16–17-й день внутриутробного развития в виде скопления энтодермальных клеток у корня языка. Далее эта группа клеток врастает в подлежащую мезенхиму вдоль глоточной кишки до уровня III–IV пар жаберных карманов и затем мигрирует в область шеи вентральнее хрящей гортани. К концу 4-й недели зачаток ЩЖ принимает форму вытянутой полости (эпителиального тяжа), соединенной с глоткой узким отверстием на корне языка — щитовидно-язычным протоком. Затем зачаток опускается к месту окончательной локализации железы и тянет за собой щитовидно-язычный проток, дистальный конец тяжа раздваивается и формируются доли ЩЖ, соединенные перешейком. В норме проксимальный конец щитовидно-язычного протока атрофируется и полностью исчезает к 8-й неделе внутриутробного развития, а на его месте остается рудиментарный остаток [46, 47]. Таким образом, эктопированная ткань ЩЖ может быть обнаружена на всем протяжении миграции зачатка.

УЗИ позволяет оценить структуру и размеры ЩЖ, наличие таких аномалий развития, как кисты вдоль тиреоглоссального протока, кисты или ткань тимуса [48]. Частоту кистозных образований в рамках данного исследования мы не оценивали, однако во всех трех описанных нами случаях эктопий ЩЖ визуализировались кисты передней поверхности шеи. Предполагается, что причина врожденных кист — это результат сохранения ультимобранхиальных тел или щитовидно-язычного протока во время эмбриогенеза [46].

Основной недостаток УЗИ в топической диагностике ВГ — недостаточное выявление эктопии ЩЖ, которое повышается с использованием ЦДК [40, 49]. Этот недостаток УЗИ компенсирует сцинтиграфия.

В РФ сцинтиграфия ЩЖ детям с ВГ проводится редко, преимущественно в старшем возрасте. Согласно международным рекомендациям [50, 51], тиреосцинтиграфию можно проводить всем детям с ВГ, независимо от возраста, в том числе новорожденным [44, 52]. Она позволяет определить этиологию ВГ и оценить функциональную активность тиреоидной ткани при ее наличии. В качестве РФП обычно применяется натрия пертехнетат  $^{99m}\text{Tc}$  или йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ). При проведении тиреосцинтиграфии в планарном режиме чувствительность составляет 63–88%, специфичность 92–96%, а применение режима ОФЭКТ позволяет повысить чувствительность данного радионуклидного исследования [50, 51, 53].

Наиболее информативным является сочетание УЗИ и радионуклидного исследования ЩЖ (планарной

сцинтиграфии с ОФЭКТ шеи и верхнего средостения). Двойная визуализация особенно эффективна для подтверждения аплазии и выявления эктопии ЩЖ [54, 55].

Визуализирующие методы при ВГ позволяют установить топический диагноз, в ряде случаев дифференцировать транзиторный и перманентные формы заболевания, определиться с начальной дозой левотироксина, повысить приверженность родителей терапии. Выявление пациентов с аплазией или эктопией ЩЖ до начала терапии предупреждает отмену терапии с диагностической целью в более старшем возрасте [56].

Лечение в случае эктопии ЩЖ, выявленной в поздние сроки, зависит от различных факторов: тяжести симптомов, размера образования, а также функции ЩЖ. Пациенты с эутиреозом и без симптомов обструкции требуют регулярного наблюдения. При выявлении гипотиреоза необходимо назначение левотироксина натрия с целью снижения уровня ТТГ и, следовательно, устранения стимуляции роста железы. Ряд авторов демонстрируют эффективность лечения увеличенной эктопированной ткани ЩЖ и уменьшение ее размеров у 60% пациентов. Доза и продолжительность лечения подбираются индивидуально [24].

Целесообразны также определение уровня ТГ как дополнительного маркера наличия тиреоидной ткани и его оценка в сочетании с результатами визуализации.

#### Направления дальнейших исследований

В продолжение работы планируются расширение выборки, проведение молекулярно-генетического исследования генов-кандидатов, ответственных за развитие ВГ. Следующим шагом станет поиск взаимосвязи между клиническими вариантами, молекулярно-генетическими данными и результатами анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, УЗИ ЩЖ позволяет подробно оценить локализацию, размеры, экзогенность, васкуляризацию органа, но не во всех случаях позволяет диагностировать эктопированную ткань ЩЖ. Информативность УЗИ повышается при проведении исследования опытным специалистом на аппарате экспертного класса с оценкой всех возможных мест эктопии тиреоидной ткани и использованием ЦДК. Напротив, сцинтиграфия не всегда точно позволяет оценить размеры тиреоидной ткани, но практически во всех случаях выявляет эктопически расположенную ткань ЩЖ. Поэтому оптимальным является сочетание этих двух методов.

Тиреосцинтиграфию следует проводить в максимально ранние сроки с целью постановки топического диагноза.

Проведенное нами исследование демонстрирует важность сцинтиграфии у детей с ВГ и пациентов с образованием корня языка и передней поверхности шеи во избежание проведения необоснованного удаления ЩЖ. В случае подтверждения эктопии ЩЖ в корень языка и при отсутствии симптомов обструкции или кровотечения рекомендовано направить пациента к эндокринологу для назначения консервативного лечения.

Ввиду того, что язычная эктопия является самым частым вариантом эктопий и, как демонстрируют наши наблюдения, может быть интерпретирована неверно, очень важен своевременный топический диагноз, равно как и повышение осведомленности врачей других специальностей (педиатры, оториноларингологи, детские хирурги, онкологи) об этой проблеме.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках выполнения Государственного задания в части реализации протокола клинической апробации: «Метод гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики ВГ у детей» (№2019-15-21), а также при поддержке Благотворительного фонда развития филантропии «КАФ» программы «Альфа-Эндо» (молекулярно-генетический блок обследования).

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

**Участие авторов.** Шрёдер Е.В. — концепция и дизайн исследования, предоставление материалов исследования и анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Безлепкина О.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, внесение ценных замечаний; Вагина Т.А., Конохова М.Б. — предоставление материалов исследования; Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. — концепция и дизайн исследования, внесение ценных замечаний; Захарова С.М., Дегтярев М.В. — предоставление материалов исследования, внесение ценных замечаний; Вязьменов Э.О. — предоставление материалов исследования, редактирование текста и 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.

**Благодарности.** Авторы выносят благодарность Благотворительному фонду развития филантропии «КАФ» программы «Альфа-Эндо» за финансирование молекулярно-генетического исследования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вагина Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14-20. [Dedov II, Bezlepkina 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/probl8752>
2. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*. 1992;67(1):87-90. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.c.67.1.87>
3. Devos H, Rodd C, Gagné N, et al. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2502-2506. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.7.5831>
4. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, et al. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):972-976. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.c.2006.096776>
5. Yoon JS, Won KC, Cho IH, et al. Clinical characteristics of ectopic thyroid in Korea. *Thyroid*. 2007;17(11):1117-1121. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0004>

6. Deladoëy J, Bélanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3158-3161. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0527>
7. Clerc J. Imaging the thyroid in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(2):203-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.04.011>
8. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol*. 2016;26(2):100-105.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.11.005>
9. 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>
10. Rahbar R, Yoon MJ, Connolly LP, et al. Lingual thyroid in children: a rare clinical entity. *Laryngoscope*. 2008;118(7):1174-1179. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816f6922>
11. Gu T, Jiang B, Wang N, et al. New insight into ectopic thyroid glands between the neck and maxillofacial region from a 42-case study. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):70. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0066-6>
12. Patil M, Ayyar V, Bantwal G, et al. Thyroid ectopia: a case series and literature review. *Thyroid Res Pract*. 2015;12:110-115. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-0354.157917>
13. Baughman RA. Lingual thyroid and lingual thyroglossal tract remnants. A clinical and histopathologic study with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972;34(5):781-799. doi: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(72\)90296-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(72)90296-4)
14. Kamat MR, Kulkarni JN, Desai PB, Jussawalla DJ. Lingual thyroid: a review of 12 cases. *Br J Surg*. 1979;66(8):537-539. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800660805>
15. Yadav S, Singh I, Singh J, Aggarwal N. Medullary carcinoma in a lingual thyroid. *Singapore Med J*. 2008;49(3):251-253
16. Shin AY, Lee SH, Jung WS, et al. Ectopic thyroid nodule in thyroglossal duct. *Korean J Intern Med*. 2011;26(2):218-219. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.2.218>
17. Klubo-Gwiedzinska J, Manes RP, Chia SH, et al. Clinical review: Ectopic cervical thyroid carcinoma—review of the literature with illustrative case series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2684-2691. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0611>
18. Lianos G, Bali C, Tatsis V, et al. Ectopic thyroid carcinoma. Case report. *G Chir*. 2013;34(4):114-116.
19. Sturniolo G, Vermiglio F, Moleti M. Thyroid cancer in lingual thyroid and thyroglossal duct cyst. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(1):40-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.010>
20. Vincent A, Jategaonkar A, Kadakia S, Ducic Y. TORS excision of lingual thyroid carcinoma: Technique and systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(3):435-439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.02.013>
21. Huang NS, Wei WJ, Qu N, et al. Lingual ectopic papillary thyroid carcinoma: Two case reports and review of the literature. *Oral Oncol*. 2019;88:186-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.019>
22. Jalaefar A, Motiee-Langroudi M, Shirkhoda M, Sharifi A. Papillary Thyroid Carcinoma with Cervical Lymph Node Metastasis Arising from Lingual Thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(S1):762-765. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1539-5>
23. Hickman W. Congenital tumour of the base of the tongue, pressing down on the epiglottis and causing death by suffocation sixteen hours after birth. *Trans Pathol Soc Lond*. 1869;20:160-161
24. Aleid H, Alharbi A. Lingual thyroid: a systematic review of hormonal suppression treatment. *J Otolaryngol ENT Res*. 2015;2(3):115-118. doi: <https://doi.org/10.15406/joentr.2015.02.00026>
25. Singha A, Biswas D, Patil M. A young woman with oligomenorrhoea and dysphagia. *Eur J Intern Med*. 2017;37:e7-e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.08.009>
26. Huang H, Lin YH. Lingual thyroid with severe hypothyroidism: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(43):e27612. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027612>
27. Thapa S, Khanal P. Lingual Thyroid with Subclinical Hypothyroidism in a Young Female. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:6693477. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6693477>
28. Grossman A, Olonovski D, Barenboim E. Hypothyroidism caused by a nonvisible lingual thyroid. *Head Neck*. 2004;26(11):995-998. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.20123>
29. Rashid M, Majeed S, Tariq KM, et al. Lingual thyroid as a cause of snoring and sleep apnea. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004;14(11):681-682.
30. Talwar N, Mohan S, Ravi B, et al. Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J*. 2008;49(3):254-255.
31. Toso A, Colombani F, Averono G, et al. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(4):213-217.
32. Peters P, Stark P, Essig G Jr, et al. Lingual thyroid: an unusual and surgically curable cause of sleep apnoea in a male. *Sleep and Breathing*. 2010;14:377-380. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0351-6>
33. Gonzalez ME. Obstructive lingual thyroid. *Clin Case Rep*. 2020;8(10):2071-2072. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3036>
34. Marcano Sanz L, Endis Miranda M, Araujo Astudillo J. Obstructive lingual thyroid; suprahyoid intracervical surgical procedure — A case report. Tiroides lingual obstructivo, intervención quirúrgica vía transcervical suprahoidea: reporte de un caso. *Cir Pediatr*. 2020;33(1):51-54.
35. Filarski CF, Levine B, Buttan A, et al. Enlarged hemorrhagic lingual thyroid managed with transoral robotic surgery. *Endocrine*. 2021;72(3):923-927. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02586-w>
36. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review. *Hormones (Athens)*. 2021;20(2):225-236. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00267-x>
37. Connelly JF, Coakley JC, Gold H, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(9):1597-1610. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2001.14.9.1597>
38. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):557-562. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8235>
39. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003;143(6):759-764. doi: [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00537-7](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00537-7)
40. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(1):43-48. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0140>
41. Worth C, Hird B, Tetlow L, et al. G557 Value of scintigraphy in identifying cause of congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104:A225-A226. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-rcpch.540>
42. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellié C, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):2009-2014. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7501>
43. Filarski CF, Levine B, Buttan A, et al. Enlarged hemorrhagic lingual thyroid managed with transoral robotic surgery. *Endocrine*. 2021;72(3):923-927. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02586-w>
44. 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>
45. McGrath N, Hawkes CP, Ryan S, et al. Infants Diagnosed with Athyreosis on Scintigraphy May Have a Gland Present on Ultrasound and Have Transient Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(1-2):36-43. doi: <https://doi.org/10.1159/000514989>
46. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко и С. Yamashita. — Минск, Нагасаки; 1998. [Shchitovidnaya zheleza. Fundamentalnye aspekty. Ed. by AI Kubarko, S Yamashita. Minsk, Nagasaki; 1998. (In Russ.)].
47. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017;144(12):2123-2140. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.145615>
48. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
49. Tamam M, Adalet I, Bakir B, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. *Pediatr Int*. 2009;51(4):464-468. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02790.x>

50. 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>
51. Шрёдер Е.В., Ширяева Т.Ю., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу Европейского общества детских эндокринологов (ESPE) и Европейского эндокринологического общества (ESO): основные положения и комментарии. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021;17(2):4–12. [Shreder EV, Shiryayeva TY, Nagaeva EV, Bezlepkin OA. Consensus guidelines of congenital hypothyroidism by the European Society for pediatric endocrinology and the European Society for Endocrinology: key points and comments. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(2):4–12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12703>
52. 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>
53. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз у детей». 2021. [Klinicheskie rekomendatsii «Vrozhdennyi gipotireoz u detei». 2021. (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/712\\_1#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/712_1#doc_a1)
54. Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, de Labriolle-Vaylet C. Congenital Hypothyroidism: Role of Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med*. 2017;47(2):135–142. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.10.005>
55. Goldis M, Waldman L, Marginean O, et al. Thyroid Imaging in Infants. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):255–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.02.005>
56. De Silva A, Jong I, McLean G, et al. The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;17(2):n/a–n/a. doi: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12166>

Рукопись получена: 02.02.2022. Одобрена к публикации: 25.02.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Шрёдер Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Shreder, MD]; адрес: Россия; 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0031-1389>; SPIN-код: 7997-2501; e-mail: [evshreder@bk.ru](mailto:evshreder@bk.ru)

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

Вагина Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Vadina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-6354>; SPIN-код: 8006-9139; e-mail: [klimenkopediatr@mail.ru](mailto:klimenkopediatr@mail.ru)

Вязьменов Эдуард Олегович [Eduard O. Vyazmenov, MD, PhD], SPIN-код: 4838-5368; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2880-4882>; e-mail: [hndocotor@gmail.com](mailto:hndocotor@gmail.com)

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD, PhD]; SPIN-код: 7725-7831; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; e-mail: [germed@mail.ru](mailto:germed@mail.ru)

Захарова Светлана Михайловна, к.м.н. [Svetlana M. Zakharova, MD, PhD]; SPIN-код: 9441-4035; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6059-2827>; e-mail: [smzakharova@mail.ru](mailto:smzakharova@mail.ru)

Конюхова Марина Борисовна, к.м.н. [Marina B. Konyukhova, MD, PhD]; SPIN-код: 3497-8855; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0743-5915>; e-mail: [konyukhova-marina@bk.ru](mailto:konyukhova-marina@bk.ru)

Нагаева Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810; [nagaeva\\_ev@mail.ru](mailto:nagaeva_ev@mail.ru)

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatiana Y. Shiryayeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; SPIN-код: 1322-0042

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Конюхова М.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Захарова С.М., Дегтярев М.В., Вязьменов Э.О., Безлепкина О.Б. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 66. — №3. — С. 76–85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12876>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shreder EV, Vadina TA, Konyukhova MB, Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Zakharova SM, Degtyarev MV, Vyazmenov EO, Bezlepkin OA. Ectopic thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):76–85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12876>

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ СИСТЕМЫ FREESTYLE LIBRE У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: УЛУЧШЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ В СОЧЕТАНИИ СО СНИЖЕНИЕМ РИСКА ТЯЖЕЛОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ И ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА



© Д.Н. Лаптев<sup>1\*</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>1</sup>, Е.С. Демина<sup>2</sup>, О.А. Малиевский<sup>3</sup>, И.Л. Никитина<sup>4</sup>, Ю.Г. Самойлова<sup>5</sup>, В.А. Петеркова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Традиционный самоконтроль глюкозы крови с помощью глюкометров обладает ограниченной информативностью и сопровождается существенным психологическим дискомфортом, особенно у детей. Использование системы флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) — FreeStyle Libre позволяет преодолеть многие барьеры, связанные с измерением глюкозы, и улучшить метаболический контроль.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность применения ФМГ у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в отношении показателей гликемического контроля, эпизодов тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза (ДКА).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено многоцентровое проспективное обсервационное исследование в реальной клинической практике. Всего в исследование были включены 469 пациентов (258 мальчиков и 211 девочек), соответствующих критериям включения. Медиана возраста составила 11,3 (8,4–14,6) года, длительность СД1 — 4,2 (2,1–7,1) года. Длительность наблюдения пациента составляла 6 мес.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** После 3 и 6 мес использования ФМГ показатели HbA<sub>1c</sub> статистически значимо снизились с 7,4 до 7,1 и 7,2% соответственно ( $p < 0,001$ ). Число детей с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $< 7,5\%$  увеличилось с 51 до 60 и 58% через 3 и 6 мес соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота случаев ДКА и тяжелой гипогликемии, а также доля пациентов с подобными эпизодами были статистически значимо меньше после 6 мес использования ФМГ по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Клиническая апробация продемонстрировала существенное улучшение метаболического контроля у детей с СД1 после 6 мес использования ФМГ: снижение показателей HbA<sub>1c</sub>, сопровождающееся увеличением числа детей, достигших целевого показателя, а также значительное уменьшение частоты ДКА и тяжелой гипогликемии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа; непрерывный мониторинг глюкозы; гипогликемия; диабетический кетоацидоз.

## EVALUATION OF FREESTYLE LIBRE IN PEDIATRIC T1DM: IMPROVED GLYCEMIC CONTROL, REDUCTION IN DIABETIC KETOACIDOSIS AND SEVERE HYPOGLYCEMIA

© Dmitry N. Laptev<sup>1\*</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>1</sup>, Elena S. Demina<sup>2</sup>, Oleg A. Malievskiy<sup>3</sup>, Irina L. Nikitina<sup>4</sup>, Luliia G. Samoilova<sup>5</sup>, Valentina A. Peterkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>4</sup>National Medical Research Center n.a. V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** Self-monitoring of blood glucose (SMBG) with glucometers provides only a snapshot of the glycemic profile and is accompanied by significant psychological discomfort and pain, especially in children. Flash Glucose Monitoring System — FreeStyle Libre (FSL) overcomes many of the barriers associated with glucose measurement and improves metabolic control.

**AIM:** To evaluate the efficacy of FSL in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in terms of glycemic control, episodes of severe hypoglycemia (SH) and diabetic ketoacidosis (DKA).

**MATERIALS AND METHODS.** A multicenter, prospective, observational study in real clinical practice was carried out. A total of 469 subjects (258 boys and 211 girls) aged 4–18 were included in the study. The median age was 11.3 (8.4–14.6) years, duration of T1DM — 4.2 (2.1–7.1) years. After FSL start, patient was followed up for 6 months.

**RESULTS:** After 3 and 6 months of FSL use, HbA<sub>1c</sub> significantly decreased from 7.4% to 7.1% and 7.2%, respectively ( $p < 0.001$ ). The number of children with HbA<sub>1c</sub>  $< 7.5\%$  increased from 51% to 60% and 58% at 3 and 6 months, respectively ( $p < 0.001$ ). The incidence of DKA and SH, as well as the proportion of patients experiencing at least one episode of DKA and SH, were significantly reduced after 6 months of FSL use compared with baseline ( $p < 0.001$ ).



**CONCLUSION:** The Study demonstrated a significant improvement in metabolic control in children with T1DM 6 months after FSL start: decrease in HbA<sub>1c</sub>, accompanied by reduction in incidence of DKA and SH.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; hypoglycemia; diabetic ketoacidosis.

## ОБОСНОВАНИЕ

Система флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) — FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring появилась в Российской Федерации в 2018 г. Основными преимуществами системы являются отсутствие необходимости в калибровке и большая длительность использования датчика. Система ФМГ предоставляет информацию о текущем уровне глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за последнее и предыдущее время.

Регулярный контроль показателей глюкозы является одним из основных элементов эффективного управления сахарным диабетом 1 типа (СД1) у детей и необходим для достижения и поддержания целевых показателей гликемического контроля для предупреждения формирования осложнений [1–4]. Традиционные методы самоконтроля глюкозы крови (СКГК) с помощью глюкометров обладают ограниченной информативностью и, кроме того, сопряжены с существенным психологическим дискомфортом, особенно у детей. Использование системы ФМГ может позволить преодолеть многие барьеры, связанные с измерением глюкозы и улучшить метаболический контроль у детей с СД1.

В работе представлены результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с СД1.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения ФМГ у детей с СД1 в отношении показателей гликемического контроля, возникновения тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза (ДКА).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование выполнено на базе следующих клинических центров: Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва), Российская детская клиническая больница (Москва), Башкирский государственный медицинский университет (Уфа), Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), Сибирский государственный медицинский университет (Томск).

*Время исследования.* 10.2018–10.2020.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

К участию в исследовании были приглашены дети в возрасте >4 и <18 лет с СД1 и уровнем HbA<sub>1c</sub> менее 10,0% на интенсифицированной инсулинотерапии (путем множественных инъекций — МИИ или непрерывной подкожной инфузии инсулина — НПИИ).

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Отбор пациентов осуществлялся из лиц, обратившихся в соответствующую медицинскую организацию, на основании установленных критериев включения.

## Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в реальной клинической практике.

## Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Переход на ФМГ осуществлялся во время первой очной консультации и включал обучение правилам установки и использования датчика и сканера, принципам измерения глюкозы и анализа данных. Длительность наблюдения за пациентом составляла 6 мес с момента включения. Исходно при инициации ФМГ и через 3 и 6 мес проводились очные консультации с оценкой общего состояния, исследованием HbA<sub>1c</sub>, оценкой показателей гликемии, прогресса в отношении целевых показателей гликемического контроля и коррекцией проводимой терапии.

## Методы

Исследование уровня HbA<sub>1c</sub> выполнялось методом жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 Glycomat (DrewScientific, Нидерланды), методом реакции агглютинации моноклональных антител на анализаторе DCA Vantage Analyzer (Siemens, Германия) или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BioRad D-10 (BioRad Laboratories, США) из образцов сыворотки крови, взятой утром натощак.

## Основной исход исследования

Изменение HbA<sub>1c</sub> и доля пациентов, достигших HbA<sub>1c</sub> менее 7,5% к 3 и 6-му месяцу исследования по сравнению с исходным уровнем. Изменение частоты случаев ДКА и тяжелой гипогликемии к концу исследования по сравнению с исходным уровнем. Тяжелая гипогликемия определялась как событие с тяжелыми когнитивными нарушениями (включая кому и судороги), требующее помощи другого человека для активного введения углеводов, глюкагона или других корректирующих действий.

## Дополнительные исходы исследования

Зависимость уровня HbA<sub>1c</sub> и показателей времени в диапазоне: ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9–10 ммоль/л, ВВД — время выше целевого диапазона >10 ммоль/л, ВНД — время ниже целевого диапазона <3,9 ммоль/л от частоты сканирования.

## Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились с использованием TIBCO Software Inc. (2017) Statistica (data analysis software system), version 13 и OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Atlanta, GA, USA; <http://www.openepi.com>). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%),

данные о частоте эпизодов ДКА и тяжелой гипогликемии представлены в виде частоты эпизодов в пересчете на 100 пациентов в год. Различия между количественными непрерывными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью Т-критерия Вилкоксона, в нескольких выборках — с помощью критерия Краскела–Уоллиса. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между качественными, номинальными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера, различия между частотой случаев — с помощью точного критерия Mid-P. Значение  $p$  менее 0,05 считалось статистически значимым.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №3 от 14.02.2018. До включения в исследование законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в нем.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование были включены 469 пациентов, соответствующих критериям включения. Все пациенты получали инсулинотерапию путем МИИ или НПИИ и осуществляли регулярный СКГК с помощью глюкометров. Клиническая характеристика пациентов и основные результаты исследования обобщены в таблице 1.

#### Гликемический контроль

Показатели  $HbA_{1c}$  статистически значимо снизились после 3 и 6 мес использования пациентами ФМГ, на 0,3 и 0,2% соответственно ( $p < 0,001$ , табл. 1). Помимо этого, количество детей с уровнем  $HbA_{1c} < 7,5\%$  значимо увели-

чилось на 18 и 15% через 3 и 6 мес наблюдения соответственно ( $p < 0,001$ ).

#### Диабетический кетоацидоз и тяжелые гипогликемии

После 6 мес использования ФМГ доля пациентов с зафиксированным по меньшей мере одним эпизодом ДКА была статистически значимо меньше по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ), то же самое отмечалось в отношении частоты случаев ДКА, которая уменьшилась на 77%, в 4,3 раза по сравнению с СКГК ( $p = 0,007$ ).

Доля пациентов с зарегистрированным эпизодом тяжелой гипогликемии также была значимо меньше после 6 мес использования ФМГ ( $p < 0,001$ ), а частота случаев тяжелой гипогликемии снизилась на 82%, в 5,4 раза по сравнению с СКГК ( $p < 0,001$ ).

#### Частота сканирования и СКГК

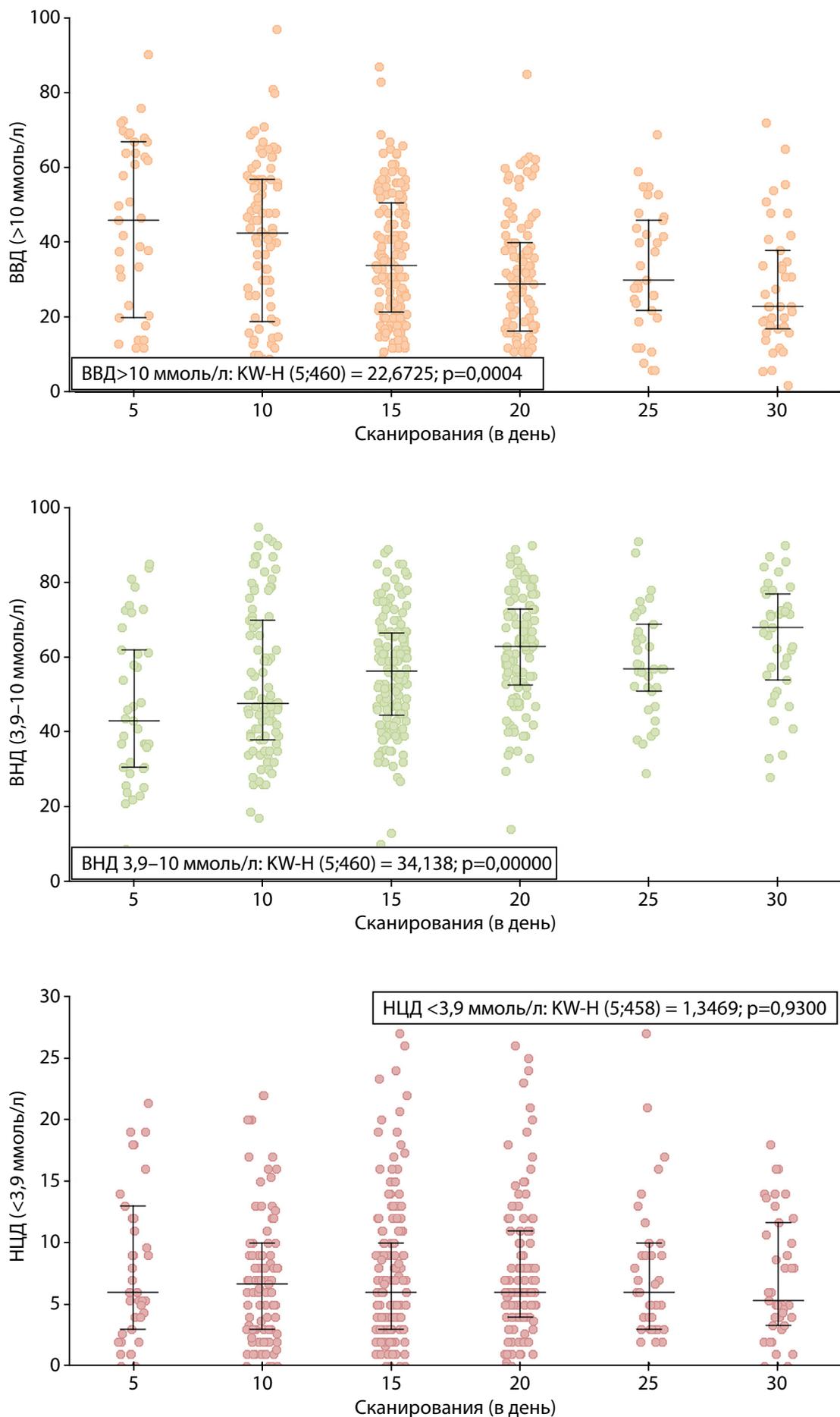
Частота СКГК при использовании ФМГ значимо сократилась и составила 2,5 и 2 раза в сутки на 3 и 6-м месяце наблюдения соответственно по сравнению с 7 измерениями до использования ФМГ ( $p < 0,001$ ). Во время исследования пациенты сканировали датчик от 5 до 30 раз в течение дня, что в среднем составило 16,3 раза в сутки.

Большая частота сканирований пациентами сопровождалась более низкими показателями  $HbA_{1c}$ , а также большим ВЦД 3,9–10,0 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), меньшим временем ВВД  $> 10$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), при этом частота сканирований значимо не влияла на ВВД  $< 3,9$  ммоль/л (рис. 1, 2).

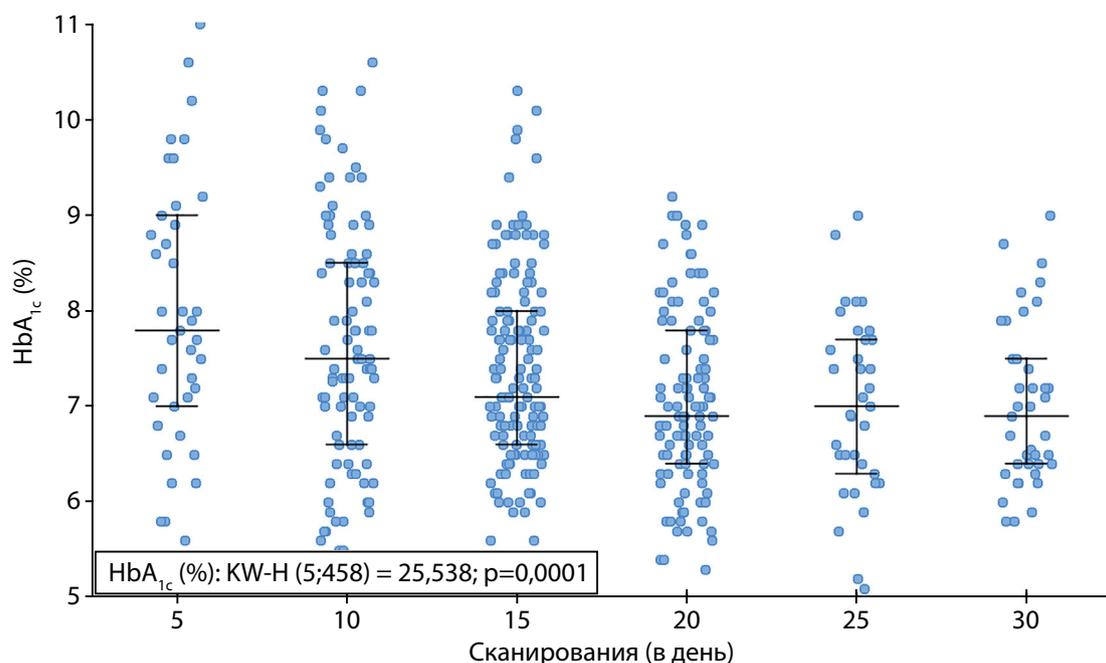
После начала использования ФМГ потребность в использовании глюкометра существенно уменьшилась — частота СКГК статистически значимо сократилась в 3,5 раза ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов и основные показатели исходно, через 3 и 6 мес после инициации ФМГ. Данные представлены в виде: медиана (интерквартильный диапазон), если не указано иного. Для непрерывных переменных использовался Т-критерий Уилкоксона, для номинальных — двусторонний точный критерий Фишера или Mid-P

Показатель	Исходно	3 мес	P	6 мес	P
<b>Клиническая характеристика (n=469)</b>					
Возраст, годы	11,3 (8,4–14,6)	-	-	-	-
Пол, м/ж	224/245	-	-	-	-
Длительность диабета, годы	4,2 (2,1–7,1)	-	-	-	-
НПИИ/МИИ	258/211	-	-	-	-
Длительность НПИИ	1,5 (0,8–3)	-	-	-	-
Частота СКГК (в день)	7 (6–10)	2,5 (2–3,8)	$< 0,001$	2 (1–3)	$< 0,001$
<b>Гликемический контроль</b>					
$HbA_{1c}$ , %	7,4 (6,6–8,4)	7,1 (6,4–8,0)	$< 0,001$	7,2 (6,5–8,1)	$< 0,001$
Пациентов с уровнем $< 7,5\%$ , n (%)	239 (51)	281 (60)	0,007	274 (58)	0,026
Пациентов с уровнем $< 7,0\%$ , n (%)	170 (36)	205 (44)	0,012	188 (40)	0,127
<b>Острые осложнения</b>					
<b>ДКА</b>					
Пациентов с $\geq 1$ эпизодом, n (%)	28 (6)	-	-	1 (0,2)	$< 0,001$
Случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	1,8 (1,3–2,5)	-	-	0,4 (0,1–2,4)	0,047
<b>Тяжелая гипогликемия</b>					
Пациентов с $\geq 1$ эпизодом, n (%)	42 (9)	-	-	1 (0,2)	$< 0,001$
Случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	2,3 (1,7–3,0)	-	-	0,4 (0,1–2,4)	0,019



**Рисунок 1.** Показатели времени в диапазонах в зависимости от частоты сканирования датчика за сутки. ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9–10 ммоль/л, ВВД — время выше целевого диапазона >10 ммоль/л, ВНД — время ниже целевого диапазона <3,9 ммоль/л. Данные представлены в виде: медиана (интерквартильный диапазон) и отдельные значения. Использован критерий Краскела–Уоллиса.



**Рисунок 2.** Уровень  $HbA_{1c}$  в зависимости от частоты сканирования датчика за сутки. Данные представлены в виде: медиана (интерквартильный диапазон) и отдельные значения. Использован критерий Краскела–Уоллиса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего длительного наблюдения за детьми с СД1 в условиях реальной клинической практики указывают на то, что регулярное использование ФМГ сопровождается значительным улучшением метаболического контроля. Нами продемонстрировано снижение показателей  $HbA_{1c}$ , сопровождающееся увеличением числа детей, достигших целевого показателя, а также существенное снижение частоты ДКА и тяжелой гипогликемии после 6 мес использования ФМГ. Как показано другими проведенными к настоящему времени исследованиями, преимуществами технологии непрерывного мониторинга глюкозы являются улучшение  $HbA_{1c}$ , снижение частоты и времени гипогликемии и увеличение ВЦД.

Эффективность системы ФМГ в отношении гликемического контроля у детей с СД1 продемонстрирована рядом исследований. В проспективном исследовании SELFY [5] у детей с СД1 в возрасте 4–17 лет ( $n=76$ ) показано, что после 8 нед использования ФМГ отмечалось снижение  $HbA_{1c}$  на 0,4% от исходного уровня ( $p<0,0001$ ), а ВЦД возросло на 0,9 ч в сутки ( $p=0,005$ ). У детей с СД1 из регистра Diabetes Prospective Follow-up (DVP) после 12 мес использования ФМГ зарегистрировано снижение среднего уровня  $HbA_{1c}$  на 0,1% ( $p<0,0001$ ) от исходных значений [6]. В наблюдательном исследовании Isabel Leiva-Gea и соавт. [7], проведенном у детей 4–18 лет ( $n=145$ ) в Испании, было показано, что в группе пациентов с недостаточным уровнем гликемического контроля (средний исходный  $HbA_{1c}$  9,7%) через 3 мес от начала применения ФМГ отмечалось снижение  $HbA_{1c}$  на 1,96% ( $p=0,04$ ).

Влияние применения ФМГ на гликемический контроль во много связано с частотой использования системы. В исследовании Suzuki J. и соавт. [8] показаны положительная корреляция частоты сканирований

с продолжительностью ВЦД ( $r=0,719$ ;  $P<0,0001$ ) и обратная корреляция с временем ВВД ( $r=-0,743$ ;  $P<0,0001$ ), средним уровнем глюкозы и уровнем  $HbA_{1c}$  и расчетным значением  $HbA_{1c}$  ( $r=-0,765$ ;  $-0,815$ – $-0,793$  соответственно;  $P<0,0001$ ) [8].

В отношении частоты острых осложнений СД1 также продемонстрировано преимущество ФМГ по сравнению с традиционным СКГК. В результате проспективного исследования применения ФМГ у детей и молодых людей в возрасте 4–20 лет ( $n=334$ ) с СД1 в условиях реальной практики было показано, что использование ФМГ в течение 12 мес позволяет уменьшить число эпизодов тяжелой гипогликемии на 53% в сравнении с СКГК ( $p=0,012$ ) [9]. У детей с СД1 из регистра DVP на фоне применения ФМГ было отмечено сокращение частоты ДКА на 50% ( $p=0,0254$ ), частоты тяжелых гипогликемий на 23,5% ( $p=0,0366$ ) [6]. В исследовании Suzuki J. и соавт. [8] общая частота эпизодов гипогликемии 3-й степени при расчете на 100 пациенто-лет сократилась с 4,2 до 0,2 эпизода через 12 мес использования ФМГ. При оценке зависимости частоты эпизодов гипогликемии от средней частоты сканирований в сутки было показано, что наименьшая частота гипогликемий 1 и 2-й степени отмечалась у пациентов с частотой ежедневных сканирований  $>10$  раз ( $p=0,05$ ) [7].

Применение ФМГ способствует повышению приверженности к контролю уровня глюкозы и качества жизни. По данным Deeb A. и соавт. [10], во время применения ФМГ отмечено статистически значимое увеличение частоты измерения глюкозы: средняя частота сканирований составила 11,6 раза в сутки, в то время как в тот период времени, когда СКГК осуществлялся при помощи глюкометров, его средняя частота составляла 2,87 раза в сутки ( $p<0,001$ ) [10]. В исследовании SELFY [5] СКГК при помощи глюкометра сократился с  $7,7\pm 2,5$  до  $1,6\pm 1,9$  раза в сутки, а частота измерения глюкозы

с использованием ФМГ составила 12,9 раз в сутки, при этом применение ФМГ ассоциировалось с улучшением показателей общей удовлетворенности терапией у подростков с СД1 и их родителей при оценке по опроснику The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) ( $p < 0,0001$ ). Также на фоне применения ФМГ в течение 3 мес отмечаются уменьшение тревожности, связанной со страхом развития гипогликемии ( $p = 0,0001$ ), повышение качества жизни ( $p = 0,002$ ), снижение уровня  $HbA_{1c}$  в среднем на 0,66% ( $p = 0,008$ ), а также уменьшение частоты возникновения эпизодов гипогликемии ( $p = 0,023$ ) от исходных значений [11]. По данным Vergier J. [12], дети с СД1, применявшие ФМГ ( $n = 347$ ), отмечали, что использование данной технологии для осуществления контроля уровня глюкозы позволяет не только избегать проколов пальцев (85,9% пациентов), но и получать больше информации об уровне глюкозы, в частности, в ночной период (60,4% пациентов), легче изменять свои привычки и корректировать образ жизни (89,5% пациентов), чаще определять свой уровень глюкозы (70,6% пациентов).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ФМГ у детей в возрасте от 4 до 18 лет с СД1 имеет следующие клинические преимущества по сравнению с СКГК:

- улучшение гликемического контроля: снижение показателей  $HbA_{1c}$  на 0,2–0,3%;
- снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии с 2,3 (1,7–3,0) до 0,4 (0,1–2,4) случаев на 100 пациентов в год;
- снижение частоты эпизодов ДКА с 1,8 (1,3–2,5) до 0,4 (0,1–2,4) случаев на 100 пациентов в год;

- уменьшение потребности в инвазивном СКГК в 3,5 раза и повышение приверженности пациентов к измерению глюкозы в 2,3 раза до 16 сканирований в день.

Эффективность использования ФМГ во многом зависит от интенсивности и времени использования системы: большая частота сканирований способствует увеличению времени в целевом диапазоне и снижению уровня  $HbA_{1c}$ .

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках клинической апробации «Оказание специализированной медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа с использованием системы Flash-мониторинга глюкозы».

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

**Участие авторов.** Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — сбор, анализ и статистическая обработка полученных данных, формирование регистра пациентов, написание и редактирование текста; Демина Е.С. — сбор и обработка полученных данных, формирование и ведение регистра пациентов, редактирование текста; Малиевский О.А. — сбор и обработка полученных данных, формирование и ведение регистра пациентов, редактирование текста; Никитина И.Л. — сбор и обработка полученных данных, формирование и ведение регистра пациентов, редактирование текста; Самойлова Ю.Г. — сбор и обработка полученных данных, формирование и ведение регистра пациентов, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — научное руководство, дизайн и планирование исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., 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(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №15. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepikina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №15. — С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):42-114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
4. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:105-114. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
5. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>
6. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2020;43(3):e40-e42. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1358>
7. Leiva-Gea I, García Vázquez J, Liñán Jurado FR, et al. Introduction of flash glucose monitoring in children with Type 1 diabetes: experience of a single-centre in Spain. *ESPE Abstracts*. 2019;92:LB-20.
8. Suzuki J, Urakami T, Yoshida K, et al. Association between scanning frequency of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring-derived glycemic makers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int*. 2021;63(2):154-159. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14412>
9. Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):329-335. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0339>
10. Deeb A, Yousef H, Al Qahtani N, et al. Novel ambulatory glucose-sensing technology improves hypoglycemia detection and patient monitoring adherence in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0351-9>
11. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017;10. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551417746957>
12. Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: A pediatric survey. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.08.004>

Рукопись получена: 03.02.2022. Одобрена к публикации: 22.02.2022. Опубликовано online: 30.06.2022

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; SPIN-код: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

**Демина Елена Степановна**, к.м.н. [Elena S. Demina, PhD]; ORCID: 0000-0002-4396-1245; SPIN-код: 8235-4652; e-mail: demina\_elen72@mail.ru

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

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

**Самойлова Юлия Геннадьевна**, д.м.н., профессор [Iuliia G. Samoilova, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>, SPIN-код: 8644-8043 e-mail: samoilova\_y@inbox.ru

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

**Никитина Ирина Леоровна**, д.м.н., профессор [Irina L. Nikitina, professor, PhD]; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; SPIN-код: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Демина Е.С., Малиевский О.А., Никитина И.Л., Самойлова Ю.Г., Петеркова В.А. Результаты клинической апробации системы freestyle libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 86-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Bezlepkina OB, Demina ES, Malievsky OA, Nikitina IL, Samoilova YG, Peterkova VA. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):86-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12877>

## ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МР-КАРТИНЫ ГИПОФИЗА У ДЕТЕЙ



© Э.А. Янар\*, Н.В. Макажан, М.А. Карева, А.В. Воронцов, В.П. Владимировна, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) — крайне редкое заболевание, причиной которого является хроническая гиперпродукция кортизола надпочечниками вследствие стимуляции АКТГ-секретирующей аденомой гипофиза (кортикотропиномой). Первым этапом терапии является хирургический метод лечения — аденомэктомия, который в 70–90% случаев приводит к ремиссии заболевания. Но даже при достижении длительной ремиссии до 25% пациентов развивают рецидив заболевания. При неэффективности хирургического метода лечения или после развития рецидива возможно проведение лучевого лечения, которое также в 90% случаев приводит к ремиссии заболевания, но при котором чаще отмечаются осложнения в виде гипопитуитаризма. На сегодняшний день не выявлено предикторов эффективности хирургического лечения и рецидива заболевания.

**ЦЕЛЬ.** Анализ течения БИК и результатов различных методов лечения в зависимости от визуализации аденомы при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза в педиатрической практике.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное исследование течения БИК у 90 детей, наблюдавшихся в период с 1992 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наиболее частыми клиническими проявлениями БИК были прибавка массы тела (94%), замедление темпов роста (72%). По данным визуализирующих методов обследования были выявлены признаки аденомы гипофиза у 59% пациентов (53/90), неоднородность гипофиза — у 41% пациентов (37/90). В 70% случаев (63/90) было проведено оперативное удаление аденомы гипофиза, в 30% — лучевая терапия (27/90). После проведенного оперативного лечения ремиссия заболевания была достигнута у 71% пациентов (45/63), после проведенной лучевой терапии ремиссия была установлена у 85% пациентов (23/27). Статистически значимых различий в достижении ремиссии заболевания после различных методов лечения в зависимости от МРТ-характеристик выявлено не было ( $P=0,21$  после хирургического лечения и  $P=0,87$  после лучевого лечения, тест Хи-квадрат). Развитие рецидива было зафиксировано у 10 пациентов. Связи МРТ-характеристик с частотой и со сроком развития рецидива выявлено не было ( $p=0,055$ , тест Хи-квадрат). Сроки рецидива статистически значимо различались у пациентов после проведенного хирургического лечения по сравнению с лучевым методом ( $p=0,007$ , лог-ранговый тест) и в группе пациентов с выявленным гипокортицизмом в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,04$ , лог-ранговый тест). При анализе эндокринных осложнений после проведенного лечения получено статистически значимое более частое развитие дефицита соматотропного гормона (СТГ) и вторичного гипогонадизма ( $p<0,01$ ) у пациентов после проведенного лучевого лечения по сравнению с хирургическим. Несахарный диабет развивался только у пациентов после хирургического лечения.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты не позволяют использовать МРТ-характеристики кортикотропиномы как предиктор эффективности терапии у пациентов с БИК в детской популяции. Выбор метода лечения влияет только на сроки развития рецидива заболевания, но не на его вероятность. Подтверждено статистически более частое развитие СТГ-дефицита и вторичного гипогонадизма после проведения лучевого лечения по сравнению с хирургическим лечением. Требуется дальнейшие исследования для поиска предикторов ремиссии и рецидива кортикотропиномы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Иценко–Кушинга; АКТГ-секретирующая аденома; трансфеноидальная аденомэктомия; лучевая терапия; радиохирurgia; ремиссия; рецидив; предиктор; дети.

## COURSE OF CUSHING'S DISEASE AND TREATMENT OUTCOMES IN CORRELATION WITH PITUITARY MRI IN CHILDREN

© E.A. Yanar\*, Nadezhda V. Makazan, Maria A. Kareva, Aleksandr V. Vorontsov, Victoria P. Vladimirova, Olga B. Bezlepina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Cushing's disease (CD) is a rare disorder of a persistent cortisol excess caused by ACTH-secreting pituitary tumor (corticotropinoma). Transsphenoidal surgery (TSS) is a treatment of choice for CD, which effectiveness range is from 70 to 90%. Recurrence rate after successful treatment is about 25%. If surgical treatment is unsuccessful or recurrence appear, radiation treatment is the next therapeutic option, which effectiveness range is also 90%, but the hypopituitarism rate as side effect of treatment is higher. Preoperative predictors of remission and recurrence are still unexplored what leads to further investigations.

**AIM:** Analysis of remission and recurrence rates of pediatric CD after successful treatment according to preoperative MRI and therapeutic option.



**MATERIALS AND METHODS:** We conducted a retrospective analysis of 90 pediatric patients with CD who were observed between 1992 and 2020 at the Endocrinology Research Centre.

**RESULTS:** The most common clinical symptoms of CD were weight gain [94%] and growth retardation [72%]. Pituitary tumor was detected on radiological imaging in 53/90 patients [59%], there were no signs of visible adenoma in 37/90 of patients [41%]. 63 of 90 patients underwent TSS (70%), 27 patients underwent radiosurgery (30%). Remission rate after TSS was 71% [45/63], after radiosurgery — 85% [23/27]. There were no significant differences in remission rates after radical treatment according to preoperative MRI results ( $P=0.21$  after TSS and  $P=0.87$  after radiosurgery,  $\chi^2$  analysis). Recurrence after successful treatment was diagnosed in 10 patients. There were no significant differences in time to recurrence according to preoperative MRI results ( $P=0.055$ ,  $\chi^2$  analysis). Time to recurrence was statistically different after TSS compared to radiosurgery ( $P=0.007$ , Kaplan–Meier analysis) and in the group with developed adrenal insufficiency in the early postoperative period ( $P=0.04$ , Kaplan–Meier analysis). Analysis of side effect of treatment showed that the frequency of growth hormone and gonadotrophin deficiency was statistically higher after radiosurgery ( $p<0.01$ , Kruskal–Wallis ANOVA test). Diabetes insipidus was diagnosed only after TSS.

**CONCLUSION:** Results of our study didn't allow to use MRI-results as predictor of effectiveness treatment in pediatric CD. Therapeutic option has an impact on time to recurrence, not on recurrence rates. The frequency of growth hormone and gonadotrophin deficiency was statistically higher after radiosurgery compared to TSS. Further studies are needed to identify predictors of remission and recurrence in CD.

**KEYWORDS:** Cushing syndrome; pituitary ACTH hypersecretion; transsphenoidal surgery; radiation treatment; remission induction; recurrence; prognosis; children.

## ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм — редкое мультисистемное заболевание, причиной которого является хроническая гиперпродукция гормона коры надпочечников — кортизола. Частота возникновения новых случаев эндогенного гиперкортицизма — 0,7–2,4 на 1 млн людей ежегодно, из них только 10% случаев встречается в педиатрической практике [1, 2]. Генез гиперкортицизма может быть АКТГ-зависимым (АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза (кортикотропинома) и АКТГ-эктопированный синдром) и АКТГ-независимым (автономная продукция кортизола опухолью (кортикостерома) или узелковой гиперплазией надпочечников; АКТГ — адreno-кортикотропный гормон) [2].

Кортикотропинома является источником автономной гиперпродукции АКТГ и, как следствие, хронического гиперкортицизма и приводит к развитию болезни Иценко–Кушинга (БИК). Как и во взрослой популяции, у детей кортикотропинома является самой частой причиной эндогенного гиперкортицизма, составляя 75–80% случаев, и чаще встречается в возрасте от 6 лет и старше [2, 3].

Наиболее часто кортикотропиномы являются микроаденомами, частота макроадеом не превышает 10–20% [4–6]. При выявлении кортикотропиномы первым этапом лечения является аденомэктомия, приводя к ремиссии, по разным источникам, от 70 до 90% случаев [7–11]. На показатели эффективности, помимо хирургической методики и квалификации хирурга, влияют визуализация аденомы, ее размер и инвазия в синусы [4, 10–16]. Во взрослой популяции, даже при достижении ремиссии после удаления аденомы, частота рецидива заболевания достигает 25% [17, 18]. При возникновении рецидива возможно проведение повторного оперативного лечения, эффективность которого снижается до 50–70% [6, 8, 19], или лучевого лечения, что в 90–95% случаев приводит к ремиссии заболевания [20–22].

На настоящий момент есть много проспективных и ретроспективных исследований результатов лечения кортикотропином во взрослой популяции, но в связи с редкой встречаемостью мало исследований у детей.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ течения БИК в зависимости от размера аденомы гипофиза и применяемых методов лечения в педиатрической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

*Время исследования.* В период с 1992 по 2020 г.

### Исследуемые популяции (одна или несколько)

*Популяция:* одна.

*Критерии включения:* возраст на момент установления диагноза менее 18 лет; подтвержденный центральный генез эндогенного гиперкортицизма.

*Критерии исключения:* подтверждение другого генеза гиперкортицизма, отсутствие данных по динамическому наблюдению после проведенного радикального лечения.

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

Сплошной.

### Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное динамическое одновыборочное исследование с ретроспективным компонентом.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Для анализа использованы данные историй болезни пациентов. Все медицинские вмешательства проводились вне исследования в рамках рутинной клинической практики по актуальным на соответствующий момент времени международным стандартам и строго при наличии показаний у каждого конкретного пациента.

## Методы

Диагноз эндогенного гиперкортицизма подтверждался на основании 2 положительных лабораторных тестов из 3: нарушенного ритма секреции кортизола (нормальный или высокий уровень кортизола утром ( $\geq 600$  нмоль/л), высокий уровень кортизола вечером ( $> 300$  нмоль/л) и АКТГ (нормальный или высокий уровень АКТГ утром ( $\geq 60$  пг/мл), высокий уровень АКТГ вечером ( $> 25$  пг/мл), повышенного уровня кортизола в суточной моче ( $> 400$  нмоль/сут), отсутствия подавления уровня кортизола после ночного теста/малой дексаметазоновой пробы (ночной тест — 1 мг на ночь/малый тест с дексаметазоном — 30 мг/кг, максимально 0,5 мг через каждые 6 ч = по 2 мг/сут в течение 48 ч, всего 4 мг) [2].

После подтверждения эндогенного гиперкортицизма проводилась большая дексаметазоновая проба (120 мг/кг массы тела, максимально 2 мг/кг каждые 6 ч, максимально по 8 мг/сут в течение 48 ч, всего 16 мг) для дифференциальной диагностики между кортикотропной и АКТГ-эктопированным синдромом. Подавление уровня кортизола более чем на 50% исходного рассматривалось как подтверждение центрального генеза АКТГ-зависимого гиперкортицизма [2].

Для топической диагностики проводилась МРТ головного мозга с контрастным усилением (гадолиний), до 2014 г. исследования проводились на высокопольном аппарате МРТ мощностью 1 Тесла, в дальнейшем — на высокопольном аппарате МРТ мощностью 1,5 Тесла. По данным исследований данная разница в мощности аппаратов не влияет на четкость изображения и выявляемость объемных образований ЦНС [23, 24]. При отсутствии визуализации аденомы для дифференциальной диагностики проводился селективный забор крови из нижних каменных синусов со стимуляцией десмопрессинном. Градиенты АКТГ  $> 2$  между центром и периферией до стимуляции и  $> 3$  после стимуляции десмопрессинном рассматривались в качестве свидетельства центрального генеза гиперкортицизма. В нашей группе пациентов данное исследование проведено 17 пациентам, у всех был подтвержден диагноз БИК.

Всем пациентам после установления диагноза проведено лечение: 1-й группе пациентов — трансназальная аденомэктомия, 2-й группе пациентов — лучевое лечение (протонотерапия/ радиохirurgия на установке гамма-нож). Выбор метода лучевого лечения был обусловлен временем первичного обследования и существующими на тот момент клиническими рекомендациями. До 2006 г. у детей с БИК 1-й линией лечения была протонная терапия, с 2006 г. методом выбора является хирургическое лечение, при неэффективности или невозможности его проведения начали использовать стереотаксическую радиохirurgию на установке гамма-нож. Протонную терапию получили 30 пациентов (27 пациентов в качестве 1-го этапа терапии, 3 пациента — 2-го этапа), а лечение на установке гамма-нож — 6 пациентов (5 пациентов в качестве 2-го этапа терапии). Доза облучения при протонотерапии составляла 40–85 Гр, 3 пациента получили повторный курс протонотерапии, 1 пациент по поводу рецидива (40 Гр), 2 пациента по поводу неэффективного 1-го курса лучевого лечения (ЛЛ) (40 и 34,5 Гр соответственно). При проведении радиохirurgии доза облучения составила 20–35 Гр. Хирургическое лечение

проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Бурденко», протонотерапия проводилась в НТЦ «Медицинская физика ИТЭФ», радиохirurgия на установке гамма-нож проводилась в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Бурденко» и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

Эффективность хирургического метода лечения (ХЛ) подтверждалась в раннем послеоперационном периоде при достижении нормализации уровня кортизола или развитии гипокортицизма (уровни кортизола менее 50 нмоль/л). У пациентов, получивших ЛЛ в качестве 1-го этапа терапии, эффективность оценивалась не раньше чем через 6 мес по нормализации или снижению уровня свободного кортизола в суточной моче ( $< 400$  нмоль/сут). Рецидив заболевания подтверждался при развитии клинико-лабораторной картины гиперкортицизма после подтвержденной эффективности лечения.

## Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 13. Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q1; Q3], качественных признаков — абсолютными и относительными частотами, их 95% доверительными интервалами (ДИ). Для сравнения групп использовались метод Краскела–Уоллиса и критерий Манна–Уитни (для количественных признаков), точный критерий Фишера и Хи-квадрат (для качественных признаков), лог-ранговый тест (при анализе времени до события). Пороговым уровнем статистической значимости  $P$  считали 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

## Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №18 от 24.10.2018 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Пациенты

В исследование были включены 90 детей с БИК, наблюдавшихся в период с 1992 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от результатов МРТ гипофиза: 1-я группа — пациенты с невизуализируемой аденомой ( $n=37$ ), 2-я группа — пациенты с микроаденомой гипофиза ( $< 10$  мм;  $n=40$ ), 3-я группа — пациенты с макроаденомой гипофиза ( $> 10$  мм;  $n=13$ ) (табл. 1). Средний возраст манифестации первых симптомов гиперкортицизма в группах составил 10–11 лет, тогда как на момент установления диагноза средний возраст колебался от 13,5 до 15,5 года. При сравнении данных показателей по группам статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2). Наиболее частыми клиническими проявлениями среди описанной группы пациентов являлись снижение темпов роста в совокупности с прогрессирующей прибавкой массы тела и перераспределением подкожно-жировой клетчатки по «кушингоидному» типу (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика группы пациентов

Признак	Количество пациентов (n=90)
<b>Пол</b>	
Женский, n (%)	46 (51)
Мужской, n (%)	44 (49)
<b>Клинические проявления</b>	
Перераспределение подкожножировой клетчатки, n (%)	85 (94)
Замедление темпов роста, n (%)	65 (72)
Головная боль, n (%)	40 (44)
Артериальная гипертензия, n (%)	43 (48)
Нарушения углеводного обмена, n (%)	8 (9)
Остеопороз, n (%)	17 (19)
Гипокалиемия, n (%)	4 (4)
<b>Размеры аденомы</b>	
Микроаденома, n (%)	40 (45)
Макроаденома, n (%)	13 (14)
Диффузная неоднородность гипофиза, n (%)	37 (41)

Примечание. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами — n (%).

Статистически значимых различий в группах по показателям роста, скорости роста и веса также выявлено не было (см. табл. 2).

Реже встречались такие проявления хронического гиперкортицизма, как головные боли, артериальная гипертензия, различные нарушения углеводного обмена, гипокалиемия и остеопороз (см. табл. 1). Статистически значимой разницы в частоте развития данных осложнений гиперкортицизма в зависимости от размера аденомы выявлено не было (см. табл. 2). Был проведен анализ ассоциации развития остеопороза с отставанием в росте, статистически значимых различий выявлено не было ( $p=0,77$ ; точный критерий Фишера). Был проведен анализ гормонального профиля пациентов (базальные уровни АКТГ, кортизола, кортизола в суточном анализе мочи), статистически значимых различий этих показателей в зависимости от размера аденомы выявлено не было (см. табл. 2).

У пациентов с БИК с отставанием в росте ( $n=65$ ) среднее время до установления диагноза составило 3,46 года (Q1: 2,1–Q3: 4,9 года), а у пациентов без отставания в росте ( $n=24$ ) — 2,5 года (Q1: 0,9–Q3: 2,9 года), различия статистически значимы ( $p=0,006$ , критерий Манна–Уитни). Анализ частоты развития других проявлений гиперкортицизма в зависимости от длительности гиперкортицизма не выявил статистически значимых различий (табл. 3). Отмечена корреляция между степенью задержки роста и сроком от момента манифестации до диагностики заболевания. При этом не выявлено ассоциации между длительностью течения заболевания и остеопорозом.

После подтверждения диагноза АКТГ-зависимого гиперкортицизма все пациенты получили лечение по поводу кортикотропиномы: у 70% пациентов (63/90) 1-м этапом лечения было ХЛ, а у оставшихся 30% пациентов (27/90) — ЛЛ.

После первоначально проведенного ХЛ ремиссия заболевания была достигнута у 71% пациентов (45/63), в группе с неоднородностью гипофиза — 63% (12 /19),

в группе микроаденом (23/32) — 72%, макроаденом — 83% (10/12). Статистически значимых различий в частоте развития ремиссии заболевания после ХЛ в зависимости от визуализации аденомы по результатам МРТ получено не было ( $P=0,21$ , тест Хи-квадрат) (табл. 4).

Из 27 пациентов, получивших ЛЛ, ремиссия была установлена у 85% пациентов (23/27): из них в группе с неоднородностью — 83% (15/18), в группе микроаденом эффективность составила 87% (7/8), в группе макроаденом — 100% (1/1). Статистически значимых различий в частоте развития ремиссии заболевания после ЛЛ в зависимости от визуализации аденомы по результатам МРТ получено не было ( $P=0,87$ , тест Хи-квадрат) (см. табл. 4).

Сравнение трех независимых групп проводилось при помощи теста Хи-квадрат. Пороговый  $P=0,002$  (после применения поправки Бонферрони).

У 11 (61%) пациентов из 18 с доказанной неэффективностью 1-го этапа терапии (ХЛ) было проведено повторное удаление аденомы гипофиза, из них в 73% случаев (8/11) была достигнута ремиссия заболевания. Три пациента, у которых не была достигнута ремиссия заболевания, получили ЛЛ, у одного пациента достигнута ремиссия заболевания, у двух пациентов не удалось оценить эффект ЛЛ в связи с коротким периодом наблюдения после его проведения.

6 пациентов из 18 после неэффективности 1-го этапа ХЛ 2-м этапом терапии получили ЛЛ (33%), в 100% случаев была достигнута ремиссия заболевания (6/6). Статистически значимых различий в частоте развития ремиссии заболевания после 2-го этапа ХЛ в зависимости от визуализации аденомы по результатам МРТ получено не было ( $P=0,3$ ; тест Хи-квадрат).

У 4 (15%) пациентов из 27 проведенное на 1-м этапе ЛЛ оказалось неэффективным. Среди них 3 пациентам был проведен повторный сеанс ЛЛ и у всех пациентов достигнута ремиссия. Одному пациенту после неэффективного ЛЛ в качестве 2-го этапа было проведено ХЛ, достигнута

Таблица 2. Клинико-лабораторные особенности групп пациентов, разделенных в зависимости от МРТ-характеристик аденомы гипофиза

Параметр	Группа 1 (неоднородность гипофиза) N=37	Группа 2 (микроаденома) N=40	Группа 3 (макроаденома) N=13	P
Средний возраст манифестации, годы, Me [Q1; Q3]	10 [8; 12]	11 [8,1; 13] N=39	10 [7; 12]	0,60
Средний возраст на момент установления диагноза, годы Me [Q1; Q3]	13,5 [11,45; 15,5]	14 [11,15; 15,5]	15,5 [14,3; 16,8]	0,088
Среднее время до установления диагноза, годы Me [Q1; Q3]	3 [2; 3]	3 [2; 3] N=39	4,3 [2,9; 5,7]	0,059
SDS ИМТ, Me [Q1; Q3]	2,145 [1,4; 3,1] N=32	2,345 [1,83; 2,92] N=30	2,17 [1,7; 3,3] N=11	0,86
SDS роста, Me [Q1; Q3]	-1,89 [-3,15; -0,79] N=32	-1,74 [-2,93; -0,4] N=30	-1,2 [-2,2; -0,13] N=11	0,37
Скорость роста, см/год, Me [Q1; Q3]	1,87 [0,8; 2,49] N=11	1,04 [1; 1,98] N=5	0,3 [0,3; 0,3] N=1	0,26
SDS скорости роста, Me [Q1; Q3]	-5,1 [-5,6; -1,98] N=11	-2,5 [-3; -2,43] N=5	-5,74 [-5,7; -5,7] N=1	0,53
АКТГ (утро), пг/мл, Me [Q1; Q3]	51 [36,7; 67] N=29	55,1 [33,5; 87] N=33	85 [63,6; 99] N=13	0,16
Кортизол (утро), нмоль/л, Me [Q1; Q3]	759,2 [535,5; 1069,5] N=36	682 [613; 827] N=37	940 [759; 996] N=13	0,29
АКТГ (вечер), пг/мл, Me [Q1; Q3]	45,6 [23,6; 76] N=26	58 [45; 78,5] N=29	78 [50; 92] N=11	0,11
Кортизол (вечер), нмоль/л, Me [Q1; Q3]	681,1 [530; 955] N=31	660 [516,5; 789] N=35	743 [414; 928] N=11	0,66
Кортизол (суточная моча), нмоль/сут, Me [Q1; Q3]	1304 [868; 2475,2] N=34	1790 [1034; 2530] N=31	1663,9 [690; 4025] N=8	0,67
Артериальная гипертензия, n (%), 95% ДИ	18 (48) [32–65]	18 (46) [30–63] N=39	7 (54) [25–81]	0,89
Остеопороз, n (%), 95% ДИ	8 (22) (10–38)	7 (18) (7–33) N=39	2 (15) (2–45)	0,86
Нарушение толерантности к углеводам, n (%), 95% ДИ	3 (8) (2–22)	3 (8) (2–21) N=39	2 (15) (2–45)	0,68
Гипокалиемия, n (%), 95% ДИ	2 (5) (0–18)	1 (3) 0–13 N=39	1 (8) (0–36)	0,70

**Примечание:** Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, интерквартильными интервалами — Me [Q1; Q3], качественных признаков — абсолютными и относительными частотами, их 95% доверительными интервалами n (%), 95% ДИ. Для сравнения групп использовались тест Краскела-Уоллиса (для количественных признаков), Хи-квадрат (для качественных признаков).

Пороговый P=0,002 (после применения поправки Бонферрони). Возможна неустойчивость критерия  $\chi^2$  в связи с малым количеством частот.

**Таблица 3.** Анализ зависимости частоты развития осложнений от длительности гиперкортицизма

Осложнение гиперкортицизма	P
Отставание в росте	<b>0,006</b>
Артериальная гипертензия	0,78
Остеопороз	0,32
Нарушение толерантности к углеводам	0,22
Гипокалиемия	0,23

**Примечание.** Для сравнения групп использовался критерий Манна–Уитни. Пороговый P=0,01 (после применения поправки Бонферрони).

**Таблица 4.** Ремиссия после проведенного 1-го этапа лечения

Вид лечения/ результат	Все пациенты	Диффузная неоднородность	Микроаденомы	Макроаденомы	P
<b>1-й этап ХЛ</b>	63	19	32	12	
Ремиссия, n (%)	45 (71)	12 (63)	23 (72)	10 (83)	0,21
95% ДИ	(58–82)	(38–84)	(53–86)	(52–98)	
<b>1-й этап ЛЛ</b>	27	18	8	1	
Ремиссия, n (%)	23 (85)	15 (83)	7 (87)	1 (100)	0,87
95% ДИ	(66–96)	(58–96)	(47–99)	(25–100)	

**Примечание:** Описательная статистика представлена абсолютными и относительными частотами, их 95% доверительными интервалами — n (%), 95% ДИ.

ремиссия заболевания. Сравнение групп не смогло быть вычислено в связи с малым количеством частот.

При достижении ремиссии заболевания после радикального лечения БИК проводилось динамическое наблюдение пациентов. Рецидив заболевания подтверждался при развитии клинико-лабораторной картины гиперкортицизма после достижения ремиссии заболевания. Данные обо всех пациентах, развивших рецидив заболевания, представлены в табл. 6.

Был проведен анализ сроков развития рецидива в зависимости от размеров аденомы, проведенного лечения и развития гипокортицизма после ХЛ на 1-м этапе. Для всех изучаемых предикторов был проведен анализ времени до события методом Каплана–Майера.

Как было указано выше, пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от размера аденомы. Рецидив произошел у 2/37 пациентов с неоднородностью гипофиза (5% [0,6; 18]), у 5/40 пациентов с микроаденомой (12% [4; 27]) и у 3/13 пациентов с макроаденомой (23% [5; 54]). Различия частоты случаев рецидива в подгруппах статистически незначимы ( $p=0,055$ , тест Хи-квадрат, пороговый  $P=0,025$  (после применения поправки Бонферрони)) (рис. 1), что указывает на отсутствие ассоциации МРТ-характеристик с вероятностью рецидива. Влияние инвазии на вероятность возникновения рецидива не оценивали в связи с малым количеством имеющихся данных.

Проведен анализ срока рецидива с проведенным лечением. Все пациенты ( $n=90$ ) были разделены на 2 группы: 1-я группа — получившие только ХЛ ( $n=55$ ), 2-я группа — получившие на одном из этапов ЛЛ ( $n=35$ ). В 1-й группе пациентов рецидив произошел у 8/55 пациентов (14% [6; 26]), а во 2-й группе — у 2/35 пациентов

(6% [1; 19]). Сроки рецидива статистически значимо различались у пациентов после проведенного ХЛ (средний срок — 3,3 года) по сравнению с ЛЛ (средний срок 6 лет) ( $p=0,007$ , лог-ранговый тест, пороговый  $P=0,025$  (после применения поправки Бонферрони); рис. 2).

Проведен анализ сроков возникновения рецидива в зависимости от развития гипокортицизма после проведенного ХЛ (кортизол менее 50 нмоль/л в раннем послеоперационном периоде), что на настоящий момент является одним из самых эффективных предикторов длительной ремиссии заболевания по данным литературы. Все пациенты, получившие первым этапом ХЛ ( $n=63$ ), были разделены на 2 группы: 1-я группа — без подтвержденного гипокортицизма ( $n=23$ ), 2-я группа — с подтвержденным гипокортицизмом в раннем послеоперационном периоде ( $n=38$ ), у 2 пациентов не было получено данных об уровне послеоперационного кортизола. В 1-й группе пациентов рецидив произошел у 4/23 пациентов (17% [5; 39]), а во 2-й группе — у 5/38 пациентов (13% [4; 28]). Сроки рецидива статистически значимо различались у пациентов с послеоперационным гипокортицизмом, рецидив заболевания в этой группе пациентов возникал в более ранние сроки по сравнению с пациентами без достигнутого гипокортицизма в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,04$ , лог-ранговый тест, пороговый  $P=0,05$ ) (рис. 3).

Проведен анализ развития эндокринных осложнений после эффективного лечения в зависимости от метода. Как было указано выше, пациенты были разделены на 2 подгруппы (группа 1 — пациенты после ХЛ, группа 2 — после ЛЛ). Дефицит соматотропного гормона (СТГ) развился у 49% пациентов (27/55) в 1-й группе против 91% (30/33) во 2-й. Вторичный гипотиреоз развился

Кумулятивная доля выживших (метод Каплана–Майера)

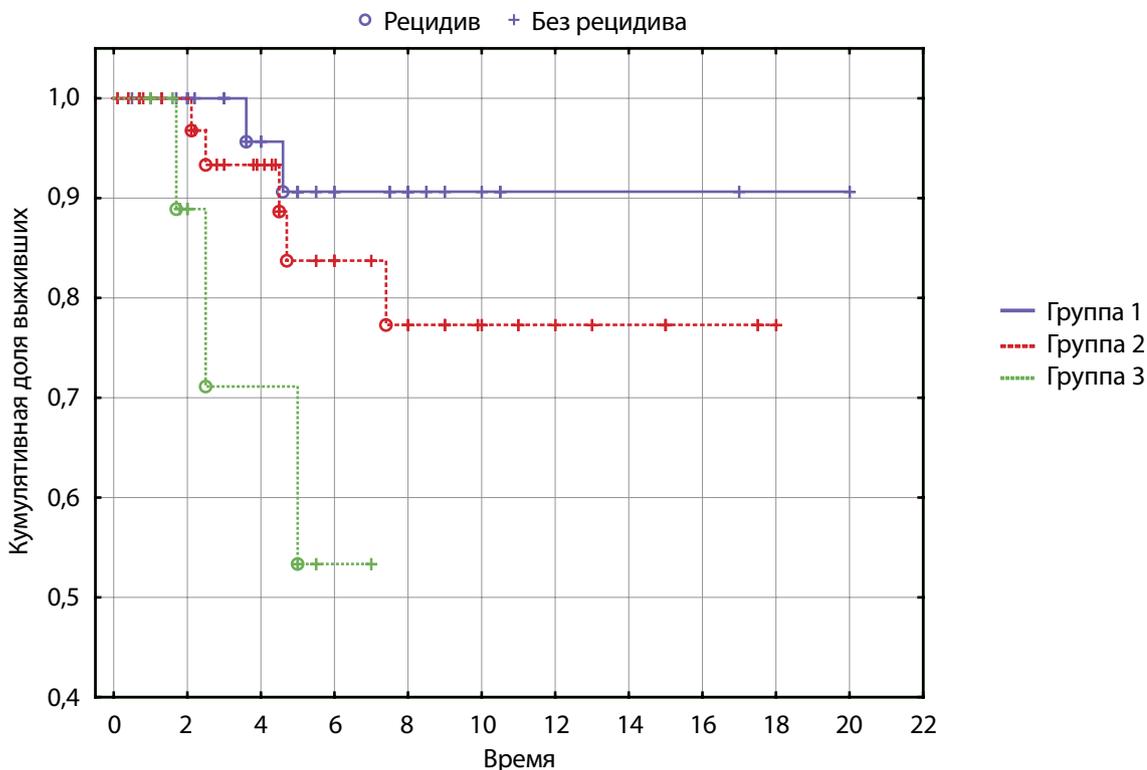


Рисунок 1. Время до рецидива в подгруппах, сформированных в зависимости от МРТ-характеристик аденом гипофиза (кривые Каплана–Майера, n=90). Группа 1 — пациенты с неоднородностью гипофиза (n=37, рецидив у 2 пациентов), группа 2 — с микроаденомой гипофиза (n=40, рецидив у 5 пациентов), группа 3 — с макроаденомой гипофиза (n=13, рецидив у 3 пациентов). Среднее время до наступления рецидива: 1-я группа — 4,1 года, 2-я группа — 4,1 года, 3-я группа — 3 года.

Кумулятивная доля выживших (метод Каплана–Майера)

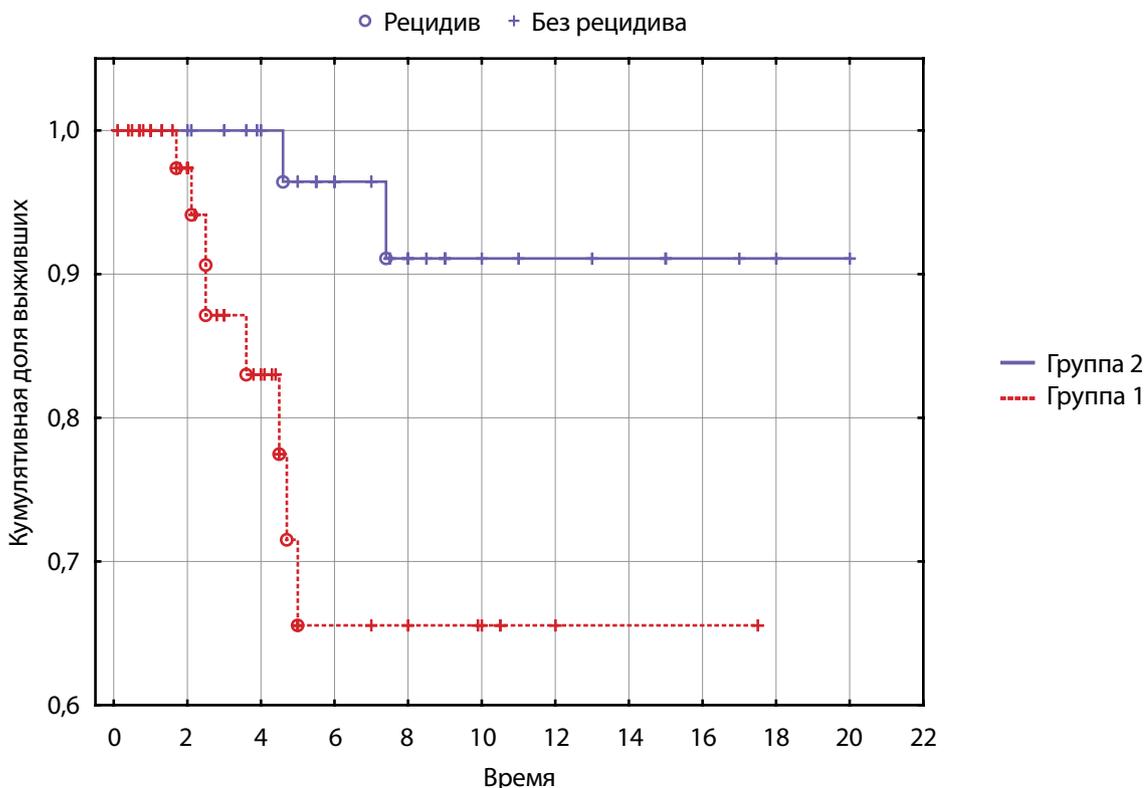
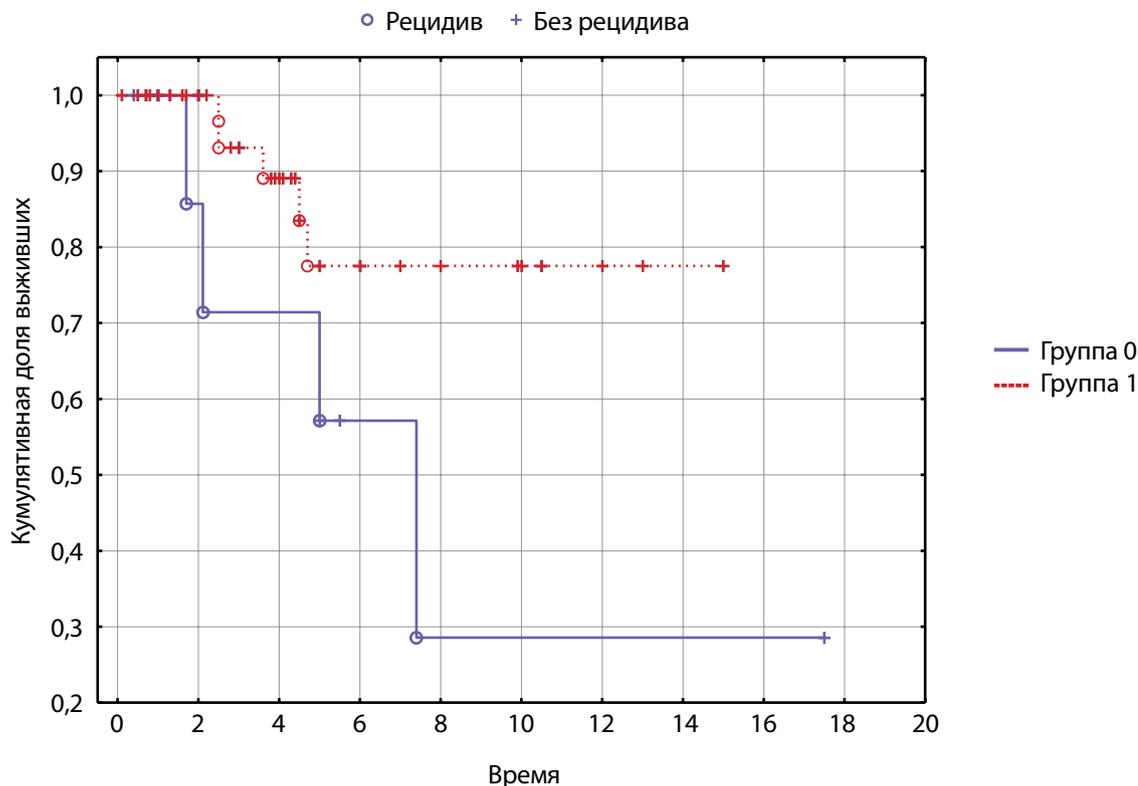


Рисунок 2. Время до рецидива в подгруппах, сформированных в зависимости от метода лечения (кривые Каплана–Майера, n=90). Группа 1 — пациенты после хирургического лечения (n=55, рецидив у 8 пациентов), группа 2 — после лучевого лечения на одном из этапов (n=36, рецидив у 2 пациентов). Среднее время до наступления рецидива: 1-я группа — 3,3 года, 2-я группа — 6 лет.

## Кумулятивная доля выживших (метод Каплана–Майера)



**Рисунок 3.** Время до рецидива в подгруппах, сформированных в зависимости от развития гипокортицизма после радикального лечения (кривые Каплана–Майера, n=63). Группа 0 — пациенты, не развившие гипокортицизм (n=23, рецидив у 4 пациентов), группа 1 — развившие транзиторный или стойкий гипокортицизм (n=38, рецидив у 5 пациентов). Среднее время до наступления рецидива: 0-я группа — 3,56 года, 1-я группа — 2,65 года.

**Таблица 6.** Характеристика пациентов, развивших рецидив БИК

№	Пол	Возраст манифестации, годы	Возраст установления диагноза, годы	Аденома по данным МРТ	Метод лечения до рецидива	Гипокортицизм в исходе лечения	Время до наступления рецидива, годы	Метод лечения, после рецидива	Гипокортицизм в исходе
1	ж	14,10	14,90	Микроаденома	ХЛ	нет	2,11	ЛЛ	
2	м	10,00	14,30	Макроаденома	ХЛ	нет	1,70	ЛЛ	нет
3	м	8,00	13,60	Макроаденома	ХЛ	нет	5,00	ХЛ	да
4	ж	8,00	11,45	Не визуализировалась	ЛЛ+ЛЛ	нет	4,60	ЛЛ	нет
5	ж	8,00	15,50	Микроаденома	ХЛ	да	4,70	ХЛ	
6	ж	13,00	15,70	Микроаденома	ХЛ	да	2,50	ХЛ	нет
7	ж	13,00	15,50	Микроаденома	ХЛ	да	4,50	ХЛ	
8	ж	7,00	15,70	Макроаденома	ХЛ	да	2,50	ХЛ	да
9	ж	6,00	6,11	Не визуализировалась	ХЛ	да	3,60	ЛЛ	нет
10	ж	6,00	6,90	Микроаденома	ХЛ+ЛЛ	нет	7,40	ЛЛ	нет

Таблица 7. Гипопитуитаризм в зависимости от проведенного лечения

Гипопитуитаризм	Все пациенты	После ХЛ	После ЛЛ	P
Тропная недостаточность	88	55	33	
СТГ-дефицит, n (%)	57 (65) (53–75)	27 (49) (35–63)	30 (91) (76–98)	<b>0,00007</b>
Вторичный гипотиреоз, n (%)	45 (51) (40–62)	25 (45) (32–59)	20 (61) (42–77)	0,17
Вторичный гипогонадизм, n (%)	29 (33) (23–44)	13 (27) (16–41)	16 (48) (31–66)	<b>0,01</b>
Несахарный диабет, n (%)	10 (11%) (6–20)	10 (18%) (9–31)	0	<b>0,009</b>

**Примечание:** Описательная статистика представлена абсолютными и относительными частотами, их 95% доверительными интервалами n (%), 95% ДИ.

в 45% случаев (25/55) в 1-й группе против 61% (20/33) во 2-й. Вторичный гипогонадизм диагностирован у 27% пациентов (13/55) в 1-й группе против 48% (16/33) во 2-й. Несахарный диабет развился только в 1-й группе пациентов в 18% случаев (10/55). Частота развития СТГ-дефицита и вторичного гипогонадизма статистически значимо выше у пациентов после проведенной ЛЛ, статистически значимых различий в развитии вторичного гипотиреоза не выявлено (табл. 7). Несахарный диабет развивался у пациентов только после перенесенного ХЛ.

Сравнение трех независимых групп проводилось при помощи метода Краскела–Уоллиса. Пороговый P=0,01 (после применения поправки Бонферрони).

## ОБСУЖДЕНИЕ

БИК — крайне редкая патология в детской популяции, что и обуславливает достаточно скудное количество исследований и небольшие группы пациентов.

Самым главным клиническим отличием течения гиперкортицизма у детей от взрослых является замедление темпов роста в совокупности с прибавкой массы тела, которые являются в большинстве случаев самыми первыми и частыми проявлениями манифестации заболевания. Другие клинические проявления в виде развития гирсутизма, различных нарушений полового созревания, головной боли, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и остеопороза встречаются гораздо реже [2, 25]. Появление свойственных для гиперкортицизма стрий также не характерно для детей младше 6–7 лет [2]. В нашей группе пациентов частота клинических проявлений гиперкортицизма совпала с данными литературы. Более чем в 60% случаев была выявлена задержка роста, а жалобы на прогрессирующую прибавку массы тела предъявляли более 80% пациентов. Остальные клинические проявления встречались с частотой от 10 до 40% (см. табл. 1). По нашим данным, задержка роста не приводит к сокращению сроков постановки диагноза гиперкортицизма. Однако скорость роста оказалась единственным параметром, коррелирующим с длительностью течения гиперкортицизма до момента постановки диагноза (средний срок — 3,46 года), в отличие от формирования артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и развития остеопороза.

По данным литературы, во взрослой и детской популяции наиболее часто размеры кортикотропином не превышают 10 мм (микроаденомы), частота выявления макроаденом не превышает 10–20% [4–6]. Отличием детской популяции также является высокий процент случаев отсутствия визуализации аденомы гипофиза, по некоторым данным, до 50% случаев по результатам МРТ описывается неизмененный или диффузно неоднородный гипофиз [25–27]. Полученные данные в нашей группе пациентов также совпадают с данными литературы: у 45% пациентов (41/91) была выявлена микроаденома гипофиза (<10 мм), у 14% пациентов (13/91) размеры аденомы превышали 10 мм (макроаденома), у 41% пациентов (37/91) признаков аденомы обнаружено не было. Различий в клинико-лабораторных характеристиках гиперкортицизма в зависимости от размера аденомы выявлено не было (см. табл. 2).

При установлении диагноза БИК необходимо максимально быстрое и радикальное лечение до возникновения тяжелых осложнений персистирующего гиперкортицизма. Золотым стандартом лечения на настоящий момент является аденомэктомия, так как есть возможность трансназального доступа с вероятностью изолированной аденомэктомии с сохранением нормальной ткани гипофиза и быстрой возможностью оценки эффекта терапии. Трансназальная аденомэктомия приводит к ремиссии во взрослой и детской популяции, по разным источникам, от 70 до 90% случаев [7–11, 25–28]. В нашей группе пациентов ремиссия после ХЛ была достигнута в 73% случаев, что совпадает с данными литературы.

При отсутствии ремиссии после ХЛ или возникновении рецидива возможно проведение повторного оперативного лечения, эффективность которого снижается, по данным различных источников, до 50–70% [6, 8, 19, 25, 28]. В нашей группе пациентов после повторной аденомэктомии ремиссия гиперкортицизма была достигнута у 80% пациентов (8/10). При неэффективности повторного ХЛ или нецелесообразности/невозможности его проведения прибегают к ЛЛ, в 90–95% случаев приводящему к длительной ремиссии заболевания [20–22, 28, 29]. В нашем исследовании в связи с тем, что до 2006 г. протонная терапия являлась методом выбора лечения при отсутствии визуализации аденомы, пациенты, получившие ЛЛ, разделились на 2 подгруппы: 1-я — получившие

ЛЛ на 1-м этапе лечения и 2-я подгруппа — получившие ЛЛ 2-м этапом после неэффективности ХЛ. Ремиссия была достигнута в 82% случаев в 1-й подгруппе (23/28) и в 100% случаев во 2-й подгруппе (6/6). Статистически значимых различий в частоте достижения ремиссии заболевания в зависимости от размера аденомы выявлено не было (см. табл. 4 и 5).

При достижении ремиссии во взрослой популяции частота рецидивов заболевания может достигать 25% [17, 18]. В связи с маленькими выборками при исследованиях БИК у детей частота рецидивов колеблется от 0 до 20% [25–28]. В нашей группе пациентов общая частота рецидива составила 12% (11/91), после ХЛ рецидив был зафиксирован в 14% случаев (8/55), после ЛЛ — в 8% (3/36).

В связи с высокой частотой развития рецидива и невозможностью достижения ремиссии заболевания ведутся активный поиск и анализ предикторов развития рецидива и ремиссии.

Влияние размера аденомы гипофиза на длительность ремиссии и вероятность развития рецидива достаточно неоднозначно. В ряде ретроспективных исследований у пациентов с микроаденомами в большем проценте случаев достигалась ремиссия заболевания, тогда как у пациентов с макроаденомой чаще не удавалось достигнуть ремиссии и развивался рецидив [14, 30, 31]. Противоположные данные были получены в ряде других исследований, где частота достижения ремиссии у пациентов с микроаденомами не отличалась от пациентов с макроаденомами [11, 32, 33].

Было предположено, что отсутствие визуализации аденомы по данным МРТ является неблагоприятным признаком, однако, по данным ряда исследований, не было выявлено связи между визуализацией аденомы по данным МРТ и частотой достижения ремиссии и возникновения рецидива после аденомэктомии [4, 6, 8, 34].

По данным литературы, ряд исследователей отмечают зависимость частоты наступления ремиссии не столько от размера, сколько от наличия инвазивного роста опухоли, однако эти данные противоречивы. По некоторым данным, инвазивный рост опухоли являлся важнейшим фактором, влияющим на вероятность наступления ремиссии [11, 13–16]. При этом в ряде других исследований такой зависимости обнаружено не было [4, 6].

По результатам R. Lonser et al. предикторами длительной ремиссии у детей являлись маленький размер аденомы с отсутствием инвазии [25]. Также были получены данные, совпадающие с работами ряда других исследователей, что утренние уровни кортизола и АКТГ в раннем послеоперационном периоде являются на данный момент самыми важными факторами, ассоциированными с развитием рецидива либо сохранением длительной ремиссии [31, 35, 36].

По результатам анализа данных, полученных на нашей группе пациентов, статистически значимых различий в достижении ремиссии заболевания и вероятности рецидива заболевания в зависимости от размера кортикотропином и метода лечения не выявлено (см. табл. 4 и 5). Влияние инвазии на вероятность возникновения рецидива не оценивали в связи с малым количеством имеющихся данных. Выявлена статистически значимая разница в сроках развития рецидива в зависимости от проведенного лечения,

у пациентов после хирургического лечения отмечен рецидив заболевания в более ранние сроки по сравнению с пациентами, получившими лучевое лечение. Также выявлена связь между сроком развития рецидива гиперкортицизма и развитием надпочечниковой недостаточности после проведенного лечения. Среди пациентов с гипокортицизмом, развившимся после хирургического лечения, рецидив заболевания возникал в более ранние сроки по сравнению с пациентами, нормализовавшими уровень кортизола после операции. Можно предполагать, что развитие гипокортицизма приводит к более выраженной стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы, что, возможно, ведет к стимуляции оставшихся опухолевых клеток, и следовательно, более раннему проявлению рецидива заболевания. Найденная корреляция не позволяет расценивать развитие гипокортицизма в послеоперационном периоде как предиктор риска рецидива заболевания.

При анализе эндокринных осложнений после проведенного лечения получено статистически значимое более частое развитие СТГ-дефицита и вторичного гипогонадизма у пациентов после проведенного ЛЛ по сравнению с ЛЛ. Несахарный диабет развивался только у пациентов после ХЛ (см. табл. 7).

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование является ретроспективным, поэтому нельзя исключить историческое смещение в оценке лабораторных показателей. С ретроспективным дизайном связано и значительное количество пропусков в данных, и выбор метода лечения, что оказывает влияние на течение и риски рецидива заболевания, осложнения после проведенного лечения. Мощность аппаратов МРТ (1 и 1,5 Тесла), различавшаяся в разные периоды времени исследования, не оказывала влияния на выявляемость объемных образований ГМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с редкой встречаемостью БИК в детской популяции данные по анализу течения и риска развития рецидивов крайне малы. Согласно полученным результатам на большой группе пациентов, данные визуализации кортикотропином с помощью МРТ не являются предикторами достижения ремиссии и вероятности развития рецидива заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические, масс-спектрометрические и иммуногистохимические маркеры в персонализации диагностики и лечения гиперкортицизма у детей», регистрационный номер АААА-А20-120011790183-5

**Конфликт интересов.** Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;7:281-293. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>
- Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):125-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.010>
- Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):R35-R45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0013>
- Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(11):3114-3120. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.11.7593411>
- Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, et al. Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1619-1623. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4845>
- Dimopoulou C, Schopohl J, Rachinger W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):283-292. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0634>
- Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):279-289. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.12>
- Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, et al. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg*. 2008;108(1):9-18. doi: <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.01.0009>
- Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery*. 2002;51(1):57-62. doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00008>
- Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):442-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.12.011>
- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6348-6357. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032180>
- Rees DA, Hanna FW, Davies JS, et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(4):541-551. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01511.x>
- Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):63-67. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4525>
- Cannavò S, Almoto B, Dall'Asta C, et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(3):195-200. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490195>
- De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, et al. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone-secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg*. 2005;103(5):825-830. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.5.0825>
- Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med*. 1988;109(6):487-493. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-6-487>
- Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):358-362. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2013>
- Sonino N, Zielesny M, Fava GA, et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2647-2652. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.7.8765592>
- Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, et al. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2008;63(2):266-271. doi: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000313117.135824.9F>
- Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336(3):172-177. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360303>
- Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2000;93(5):738-742. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.5.0738>
- Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol*. 2007;84(1):79-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9344-0>
- Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Wehrli FW, et al. Magnetic resonance imaging of pituitary lesions using 1.0 to 1.5 T field strength. *Radiology*. 1984;153(2):415-418. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.153.2.6484173>
- Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Wehrli FW, et al. Cerebral magnetic resonance: comparison of high and low field strength imaging. *Radiology*. 1984;153(2):409-414. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.153.2.6541355>
- Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):892-901. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3604>
- Storr HL, Drake WM, Evanson J, et al. Endonasal endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: early experience and outcome in paediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(2):270-276. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12275>
- Barzaghi LR, Losa M, Capitano JF, et al. Pediatric Pituitary Adenomas: Early and Long-Term Surgical Outcome in a Series of 85 Consecutive Patients. *Neurosurgery*. 2019;85(1):65-74. doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy204>
- Oliveira RS, Castro MD, Antonini SR, et al. Surgical management of pediatric Cushing's disease: an analysis of 15 consecutive cases at a specialized neurosurgical center. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(1):17-23. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000100004>
- Mehta GU, Ding D, Patibandla MR, et al. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease: Results of an International, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4284-4291. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01385>
- Марова Е.И., Колесникова Г.С., Арапова С.Д., и др. Факторы прогноза результатов удаления кортикотропином при болезни Иценко-Кушинга // *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 20-31. [Marova EI, Kolesnikova GS, Arapova SD, et al. Factors predicting the outcomes of removal of corticotropinoms in Cushing's disease. *Endocrine surgery*. 2016;10(4):20-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016420-30>
- Chen JC, Amar AP, Choi S, et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *Neurosurg*. 2003;98:967-973. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.5.0967>
- Hameed N, Yedinak CG, Brzana J, et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary*. 2013;16:452-458. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>
- Ammimi A, Bhattacharya S, Prakash Sahoo J, et al. Cushing's disease: Results of treatment and factors affecting outcome. *Hormones*. 2011;10(3):222-229. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1312>
- Хандаева П.М., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Оценка исходов нейрохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в зависимости от наличия визуализации аденомы при МРТ. Пятилетнее наблюдение // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 276-281. [Khandaeva PM, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Five years follow up of patients with Cushing's disease with and without visualized pituitary adenoma on MRI, who underwent transsphenoidal adenectomy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):276-281 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017635276-281>

35. Надеждина Е.Ю., Реброва О.Ю., Иващенко О.В., и др. Факторы, влияющие на вероятность возникновения рецидива болезни Иценко–Кушинга в течение трех лет после успешного нейрохирургического лечения // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №2. — С. 70-80. [Nadezhdina EY, Rebrova OY, Ivashenko OV, et al. Factors affecting the probability of recurrence of the Cushing's disease within 3 years after effective neurosurgical treatment. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):70-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9761>
36. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36(4):385-486. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>

Рукопись получена: 13.12.2021. Одобрена к публикации: 12.04.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Янар Эда Альперовна [Eda A. Yanar]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: edayanar@mail.ru

**Маказан Надежда Викторовна**, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-6367>; SPIN-код: 7156-6517; e-mail: Nmakazan@ya.ru

**Карева Мария Андреевна**, д.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 5089-0310; e-mail: i\_marusya@mail.ru

**Воронцов Александр Валерьевич**, д.м.н. [Aleksandr V. Vorontsov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3074-6930>; SPIN-код: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru

**Владимирова Виктория Павловна**, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3074-6930>; SPIN-код: 9830-3276 ; e-mail: vpv970@gmail.com

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

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Янар Э.А., Маказан Н.В., Карева М.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Зависимость течения болезни Иценко–Кушинга и результатов радикального лечения от МР-картины гипофиза у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 67. — №3. — С. 93-104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12854>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Yanar EA, Makazan NV, Kareva MA, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Peterkova VA, Bezlepkina OB. Course of Cushing's disease and treatment outcomes in correlation with pituitary MRI in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):93-104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12854>

## РОЛЬ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ИНИЦИАЦИИ ПЛЕЙОТРОПНОГО (АНТИВОЗРАСТНОГО) ЭФФЕКТА ПОСРЕДСТВОМ ЗАМЕДЛЕНИЯ РЕПЛИКАТИВНОГО КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Т.М. Фролова<sup>1</sup>, Р.К. Михеев<sup>1</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>1</sup>, Ю.С. Абсарова<sup>1\*</sup>, Ж.А. Ужегова<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

На современном этапе гендерные различия доказывают, что процесс демографического старения населения более характерен для лиц женского пола. Менопауза, или климактерий, — это преддверие старости, но не сама старость, а закономерный физиологический процесс, который невозможно остановить, однако необходимо помочь женщине чувствовать себя уверенно и комфортно в любой ситуации.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) за счет эстрогенового компонента оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действия и способствует экспрессии теломеразы, что в совокупности изменяет гомеостаз и целостность теломер. Применение МГТ в течение 5 лет и более способно не только значительно изменить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность. 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 г. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1989 г.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** менопауза; теломеры; менопаузальная гормональная терапия; эпигенетика

## THE DUAL ROLE OF THE MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY AS THE ENHANCER OF PLEIOTROPIC TELOMERE REJUVENATION AND THE SILENCER OF CELLULAR AGING (LITERATURE REVIEW)

© Olga R. Grigoryan<sup>1</sup>, Tatyana M. Frolova<sup>1</sup>, Robert K. Mikheev<sup>1</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>1</sup>, Yulia S. Absatarova<sup>1\*</sup>, Zhanna A. Uzhegova<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Present worldwide healthcare researches prove that female patients are more sensitive to the population aging. Menopause or climacteria (climax) — is not as ageing itself, but a physiological unstoppable process. The main task for a physician is to improve life quality for female despite of ageing problems.

Menopausal hormone therapy (MHT) due to the estrogen component has an anti-inflammatory, antioxidant effect and promotes the expression of telomerase, which together changes the homeostasis and integrity of telomeres. The use of MHT for five years or more can not only significantly change the quality of life, but also increase its duration. Literature search was carried out in national (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. The priority was free access to the full text of articles. The choice of sources was prioritized for the period from 2019 to 2021. However, taking into account the insufficient knowledge of the chosen topic, the choice of sources dates back to 1989.

**KEYWORDS:** menopause; telomeres; menopausal hormone therapy; epigenetic.

### ВВЕДЕНИЕ

За последнее столетие средняя продолжительность жизни человека увеличилась на фоне постепенного падения темпов рождаемости. Демографическое старение населения наблюдается не только в РФ, но и в большинстве стран мира. По прогнозу ООН, к 2050 г. доля людей старше 65 лет может удвоиться, а к 2100 г. — утроиться и достигнуть почти 25% населения мира [1]. Однако жить дольше — не равно жить здоровее [2].

Само по себе старение — не болезнь. На этот процесс мы повлиять не можем, более того, ряд эпигенетических факторов его ускоряет, поэтому профилактикой

старения следует заниматься с рождения. В настоящий момент Индустрия здорового долголетия активно развивается, разрабатывая различные стратегии.

В России, по статистическим данным, около 40% граждан пенсионного возраста продолжают работать, а 50% из них — женщины в постменопаузальном периоде. «Менопауза, или климактерий, — это преддверие старости, но не сама старость, а закономерный физиологический процесс, который невозможно остановить, однако необходимо помочь женщине чувствовать себя уверенно и комфортно в любой ситуации» [3].

Существует несколько теорий старения организма — одна из них, наиболее актуальная, теломеразная [4].



## ТЕЛОМЕРЫ, ТЕЛОМЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Теломеры — это специализированные концевые участки линейных хромосом эукариот. ДНК теломер представлена повторяющимися нуклеотидными последовательностями, богатыми гуанином — TTAGGG [5]. Именно с этими tandemными повторами связываются белки, образуя нуклеопротеидный комплекс. При рождении длина теломерной ДНК соматических клеток, таких как лимфоциты, составляет от 8 до 14 килобаз (тысяч пар оснований) [6]. При каждом делении клетки удаляется от 50 до 100 пар оснований этой теломерной ДНК в связи с неполной репликацией 3'-концов [7]. При достижении критического количества пар нуклеотидов (для лимфоцита — 4 килобазы) клетка подвергается апоптозу. Однако теломеры — это не только «биологические часы» конкретной клетки, но и индикатор состояния организма в целом.

Процессу неизбежного укорочения теломер при каждом делении клетки противодействует особый фермент — теломераза. А в некоторых бессмертных клетках присутствует альтернативный механизм удлинения теломер [8]. Теломераза состоит из двух главных субъединиц: теломеразной обратной транскриптазы (ТОТ) и теломеразной РНК (тРНК). Взаимодействуя, эти два компонента выполняют классическую функцию теломеразы — элонгацию теломер [9]. Первоначально считалось, что теломераза присутствует лишь в небольшом количестве клеток: зародыша, плода, а также в клетках опухоли. Однако было показано, что субъединица теломеразы ТОТ также присутствует и в ряде тканей (клеток) с низким репликативным потенциалом, где она противодействует апоптозу и поддерживает клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз [10]. ТОТ контролирует уровень активных форм кислорода (АФК) в цитозоле и в митохондриях, защищает митохондриальную ДНК (мДНК) и поддерживает концентрацию антиоксидантных ферментов. Снижение количества митохондриальной ТОТ может вносить свой вклад в патогенез развития ряда заболеваний, ассоциированных с окислительным стрессом. Повышение уровня митохондриальной ТОТ может иметь терапевтическое значение.

Известно, что ряд факторов транскрипции играет роль в регуляции промотора ТОТ, среди них выделяют и рецептор эстрогена. Таким образом, эстрогены, связываясь со своим рецептором, могут регулировать уровень ТОТ внутри клетки.

Помимо механизма неизбежного укорочения, выделяют также механизмы ускоренного укорочения теломер. К ним относятся как генетические, так и эпигенетические факторы: метилирование ДНК, модификации гистонов, РНК-интерференция [11]. Наиболее частой причиной развития эпигенетических изменений, приводящих в итоге к укорочению длины теломер (ДТЛ), считается окислительный стресс (ОС) [12]. Было отмечено, что при ряде заболеваний, ассоциированных с ОС, наблюдается укорочение теломер [13]. По данным некоторых авторов, короткая ДТЛ ассоциирована с более выраженными нарушениями углеводного обмена и степенью инсулинорезистентности [14].

ОС возникает в результате дисбаланса между производством АФК и клеточной антиоксидантной защитой

и вносит свой вклад в патогенез различных заболеваний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, артрит, болезнь Альцгеймера и др. [15, 16]. В большинстве случаев основными источниками АФК являются воспаление и/или митохондриальная дисфункция.

До сих пор неясно, почему именно теломеры в большей степени по сравнению с остальной ДНК повреждаются под воздействием АФК: то ли вследствие повышенной восприимчивости, то ли из-за недостаточной репарации. Выделяют несколько возможных механизмов, лежащих в основе повышенной чувствительности концевых участков хромосом к АФК. 1) Из всех азотистых оснований гуанин наиболее восприимчив к окислению, а теломеры в значительной степени обогащены именно им. При окислении гуанина образуется 8-оксогуанин — один из основных биомаркеров повреждения ДНК. 2) Нуклеотидные последовательности TTAGGG являются предпочтительными сайтами для связывания ионов железа. Как известно, при их взаимодействии с пероксидом водорода образуются гидроксильные радикалы (реакция Фентона), приводящие к однонитевым разрывам ДНК теломер. Так, в нескольких исследованиях сообщалось, что после воздействия на клетки ОС в теломерах наблюдалось большее количество 8-оксогуанина и однонитевых разрывов ДНК по сравнению с микросателлитными повторами и основной массой геномной ДНК. 3) Теломеры обогащены особым антиоксидантом, поглощающим пероксид водорода, — пероксиредоксином 1, потеря которого приводит к преимущественному повреждению теломер. Что касается недостаточного восстановления ДНК теломер от повреждения азотистых оснований, существует теория, согласно которой, один из компонентов белкового комплекса, «шелтерин» (TRF2), препятствует полноценной эксцизионной репарации оснований [17].

Главным источником АФК являются митохондрии, однако в норме их избыточному негативному воздействию на ДНК препятствуют внутренние защитные механизмы — так называемые развернутые митохондриальные белки (UPRmt), а также, согласно некоторым данным, ТОТ. Было показано, что при кратковременном окислительном стрессе ТОТ экспортируется из ядра и накапливается в митохондриях [18]. Тем не менее при перегрузке клетки питательными веществами, например, при ожирении, защитные механизмы ломаются и развивается митохондриальная дисфункция. Таким образом, данное явление — один из ключевых механизмов развития ряда хронических заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением и ОС.

При голодании и активной физической нагрузке отмечается тенденция к уменьшению отношения восстановленного никотинамидадениндинуклеотида к окисленному (НАД<sup>+</sup>/НАДН), что снижает потенциал генерации АФК. При повышенном поглощении питательных веществ в совокупности с сидячим образом жизни снижается потребность в АТФ, соответственно, отношение НАДН/НАД<sup>+</sup> увеличивается, что, в свою очередь, способствует увеличению образования АФК, вызывает повреждение мДНК и приводит к дисфункции митохондрий. Это, в свою очередь, вносит вклад в клеточное старение и отражается на ДТЛ ядерной ДНК [19].

Кроме того, верно и обратное: не только воспаление приводит к укорочению теломер, но и укорочение

теломер приводит к развитию системного воспаления и ускоренного старения. Так, в исследовании на рыбах Данио с очень короткими теломерами наблюдалось повышенное распространение меланомы [20]. То есть, помимо клеточно-автономной роли коротких теломер в нестабильности генома, укорочение теломер с возрастом вызывает системное хроническое воспаление, ведущее к развитию онкологических заболеваний. В некоторых исследованиях представлена обратная корреляция ДТЛ, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [21].

### **СВЯЗЬ ПЛЕЙОТРОПНОГО ЭФФЕКТА МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ТЕОРИЕЙ «ТЕЛОМЕРАЗНОГО СТАРЕНИЯ»**

Общеизвестный факт: женщины живут дольше, чем мужчины, и это имеет прямую корреляцию с ДТЛ. Большую ДТЛ женщин объясняют длительным воздействием высоких концентраций эстрогена вплоть до менопаузы [22]. Логичным продолжением изучения влияния эстрогена на ДТЛ стал вопрос связи длины теломер и времени наступления менопаузы. В исследовании была включена выборка из 486 женщин европеоидной расы  $\geq 65$  лет, менопауза у которых произошла естественным путем. Были учтены такие социальные аспекты, как возраст, материальное положение, образование, индекс массы тела (ИМТ), физическая активность, курение и употребление алкоголя. При каждом увеличении на 1 килобазу ДТЛ средний возраст наступления естественной менопаузы увеличивался на 10,2 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–19,0). Однако при исключении из выборки женщин с менопаузой, наступившей ранее 40 лет, ассоциация уменьшилась до 7,5 мес (95% ДИ -0,4–15,5). Таким образом, были сделаны выводы о том, что у женщин с самой большой ДТЛ менопауза произошла на 3 года позже, чем у женщин с самой короткой ДТЛ. Кроме того, математический анализ был проведен и у 179 женщин с хирургической менопаузой, однако в этой группе связи между возрастом последней менструации и ДТЛ практически не наблюдалось [23]. Данные результаты указывают на то, что ДТЛ может служить маркером наступления естественной менопаузы.

Как известно, ДТЛ — это генетически обусловленный параметр, воздействие эпигенетических факторов отражается на ней в меньшей степени. Даже у пожилого индивидуума разница в ДТЛ между клетками различных тканей значительно меньше, чем межиндивидуальная вариативность. Таким образом, правдоподобность гипотезы исследования основывается на двух предположениях: (1) ДТЛ в клетках гранулезной оболочки яичника коррелирует с ДТЛ в яйцеклетках, сокращение которых вызывает менопаузу, и (2) постменопаузальные ДТЛ прямо пропорциональны пременопаузальным. Иными словами, ДТЛ после менопаузы в лейкоцитах, по-видимому, отражает ДТЛ в пременопаузе в яйцеклетках.

Вероятно, неслучайно критерием включения в исследование стала европеоидная раса участниц, поскольку величина и направление связи между ДТЛ и возрастом при наступлении менопаузы варьируют в зависимости от расовых и этнических групп. Так, например, у жителей США негроидной расы наблюдалась прямо противоположная

корреляция: увеличение ДТЛ на 1 килобазу ассоциировалось с наступлением менопаузы на 17,3 мес раньше (95% ДИ -39,8–5,5) [23]. Таким образом, гипотеза о том, что более короткая ДТЛ является предиктором более раннего возраста наступления естественной менопаузы, была опровергнута [24].

В 2016 г. было выдвинуто предположение о связи между материнским возрастом при рождении последнего ребенка и продолжительностью жизни самих матерей. Исследователи ориентировались на ДТЛ. Выборка была представлена 387 женщинами, родившими хотя бы одного ребенка и дожившими до пятого процентиля своей когорты, умершими до того, как пятый процентиль их когорты умер. Была выявлена закономерность между возрастом при рождении последнего ребенка и ДТЛ. Так, ДТЛ женщин, последние роды которых произошли в 33 года и позже, чаще оказывалась во второй и третьей тертилях, по сравнению с ДТЛ женщин, родивших своего последнего ребенка до 29 лет. Таким образом, возраст последних родов прямо пропорционален продолжительности жизни женщины [25]. В недавнем исследовании уже на большей выборке участниц (1232) вновь была подтверждена эта закономерность [26].

В настоящее время известно о положительном воздействии эстрогена на костную систему женщин. При вступлении в перименопаузальный период резко повышается риск развития остеопороза, с последующим возникновением низкотравматических переломов.

В 2007 г. проводилось исследование взаимосвязи между ДТЛ, минеральной плотностью костной ткани и остеопорозом на когорте 2150 женщин из популяции близнецов в возрасте 18–79 лет. Была произведена корректировка на возраст, ИМТ, статус менопаузы, курение, прием менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Исследователи получили следующие результаты: ДТЛ положительно коррелировала с минеральной плотностью костей позвоночника ( $p < 0,005$ ), предплечья ( $p < 0,013$ ), но не шейки бедренной кости ( $p < 0,06$ ). Более длинные теломеры были связаны с уменьшением риска клинического остеопороза на двух или более участках (отношение шансов (ОШ) 0,594; 95% ДИ 0,42–0,84;  $p < 0,003$ ), а у женщин старше 50 лет клинический остеопороз ассоциировался с меньшей ДТЛ, что эквивалентно 5,2 годам теломерного старения. Следовательно, короткая ДТЛ независимо связана с уменьшением минеральной плотности кости и наличием остеопороза у женщин. В связи с вышесказанным ДТЛ может быть маркером биологического старения кости [27]. Данное исследование косвенно указывает на взаимосвязь эстрогенов и ДТЛ, поскольку при развитии остеопороза в перименопаузальный период в организме женщины определяется низкий уровень эстрогенов.

Неоднократно авторы задавались вопросом: помогает ли приверженность здоровому образу жизни замедлить укорочение ДТЛ? Североамериканское общество менопаузы в 2012 г. изучило связь регулярных физических упражнений и ДТЛ. Вряд ли исследование можно считать достоверным, так как в качестве экспериментальной группы рассматривалась объективно малая выборка (44 женщины в постменопаузе). Измерялись масса тела, рост, артериальное давление, окружность талии и бедер. Определяли количество копий мДНК и ДТЛ. Привычные

физические упражнения определялись как комбинированные упражнения, выполняемые в течение 60 минут более 3 раз в неделю более 12 мес. Средний возраст всех участников составил  $58,11 \pm 6,84$  года. У активно занимающихся женщин уровни триглицеридов в сыворотке крови были существенно ниже, а уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, число копий мДНК и ДТЛ выше [28]. Роль правильного питания в поддержании ДТЛ на первый взгляд кажется неоднозначной. Тем не менее в 2020 г. был опубликован метаанализ, включивший 8 оригинальных поперечных исследований. Число участников составило 13 733 человека из 5 стран. Положительная корреляция между соблюдением средиземноморской диеты и ДТЛ наблюдалась во всех исследованиях, за исключением проведенных только среди мужчин. Настоящий метаанализ поперечных исследований показывает, что более высокая приверженность средиземноморской диете ассоциирована с большей ДТЛ [29]. V. Voccardi и соавт. получили похожие результаты на когорте пожилых людей после логистического регрессионного анализа, который включал возраст, пол, курение и тип питания. Таким образом, применение МГТ, равно как и приверженность здоровому образу жизни, вероятно, помогает замедлить укорочение ДТЛ у женщин после наступления менопаузы. В то же время для подтверждения этой связи необходимы более масштабные и высококачественные проспективные исследования и клинические испытания [30, 31].

В 2018 г. Ш. Сайбан с соавт., изучая связь между ДТЛ и преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), ставит под сомнение достоверность гипотезы о положительном влиянии эстрогенов на ДТЛ. В процессе исследования генома выполнили забор крови у 40 пациенток с идиопатической ПНЯ и у 40 здоровых женщин репродуктивного возраста. Относительную ДТЛ оценивали с помощью количественной ПЦР с использованием теломерных праймеров (отношение T (теломер)/S (одноколонный ген)). Результаты данного исследования показали возможную связь между удлинением теломер и ПНЯ. Авторы выделяют несколько вероятных механизмов, обуславливающих наблюдаемое явление: 1) из-за дефектов функции яичников фолликулы делятся в меньшей степени и, следовательно, меньше укорачивается ДТЛ по сравнению с группой контроля; 2) внезапное высвобождение большого количества яйцеклеток перед наступлением менопаузы/истощением яичников может привести к кратковременному повышению уровня эстрогена и, соответственно, к удлинению теломер (за счет множественных противовоспалительных и антиоксидантных свойств эстрогенов); 3) если пациентка с ПНЯ уже принимает гормональную терапию по поводу бесплодия, то это может привести к замедлению скорости деления клеток яичников и, следовательно, способствовать удлинению теломер [32].

Одно из первых исследований, изучившее взаимосвязь между воздействием эндогенного эстрогена, ДТЛ, теломеразной активностью у женщин в постменопаузе, получавших МГТ в течение как минимум 1 года или дольше, датировано 2010 г. ДТЛ измеряли с использованием количественного метода ПЦР и теломеразы по протоколу TRAP (Telomere-Repeats Amplification Protocol) в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC).

Субъектами исследования были 53 женщины в постменопаузе (35 с физиологической и 18 с хирургической менопаузой). Длительность репродуктивных лет жизни, рассчитанная как разница между возрастом менопаузы и возрастом менархе, использовалась как показатель продолжительности воздействия эндогенного эстрогена. Длительность приема МГТ была мерой, используемой для оценки продолжительности воздействия экзогенного эстрогена. Обнаружили, что более длительное воздействие эндогенного эстрогена ассоциировалось с большей ДТЛ и с меньшей активностью теломеразы. Продолжительность репродуктивного периода также была обратно пропорциональна короткой ДТЛ и высокому уровню активности теломеразы (ОШ=0,78; 95% ДИ 0,63–0,97;  $p=0,02$ ), однако на основании этих данных невозможно было напрямую оценить связь эндогенных эстрогенов с активностью теломеразы, поскольку данный параметр измерялся спустя годы после наступления менопаузы. Длительность приема МГТ не коррелировала с активностью теломеразы и ДТЛ. Результаты исследования показали, что воздействие эндогенных эстрогенов может быть ассоциировано с замедлением клеточного старения [33].

В дальнейшем исследователи использовали более крупные выборки. Ученые из Южной Кореи изучали влияние долгосрочной МГТ на ДТЛ в постменопаузе. Для участия были отобраны 130 женщин в возрасте от 55 до 69 лет, в дальнейшем разделенные на две группы. В 1-ю группу вошли 65 пациенток, уже более 5 лет принимающих терапию эстрогеном и прогестероном (группа МГТ). Вторая группа состояла из 65 женщин, не использующих МГТ. Измерялись уровни липидов в плазме, С-реактивного белка, общий антиоксидантный статус, уровни глюкозы натощак и эстрадиола. Средняя продолжительность применения МГТ составляла  $8,4 \pm 2,3$  года. ДТЛ оказалась больше у участниц из 1-й группы, длительно использующих МГТ ( $p < 0,01$ ) [34].

Основываясь на вышеупомянутых результатах, на сегодняшний день мы можем полагать, что применение МГТ в течение 5 лет и более способно замедлить укорочение ДТЛ в постменопаузе, и в таком случае эффект сопоставим с длительным репродуктивным периодом. Кроме того, не следует пренебрегать рекомендациями по изменению образа жизни и повышению физической активности пациенток. Вероятно, комплексный подход способен не только значительно изменить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность. В то же время требуется проведение более масштабных и высококачественных исследований.

Согласно данным различных исследований, эстроген обладает плеiotропными свойствами: противовоспалительными, антиоксидантными и, как было упомянуто выше, способствует экспрессии теломеразы. Эстроген через прямой геномный сигнальный путь связывается со своим ядерным рецептором (ER $\alpha$  или ER $\beta$ ). Комплекс лиганда с рецептором затем перемещается в ядро, и в области эстроген-эффекторных элементов взаимодействует с промотором гена *TOT*.

Что касается противовоспалительной функции эстрогена, то тут не все так однозначно. До сих пор остается неразрешенным парадокс в отношении иммуномодулирующей роли эстрогенов. С одной стороны, эстрогены

ингибируют резорбцию костной ткани и подавляют воспаление при ряде хронических воспалительных заболеваний у животных. С другой — моделируют ответ иммунной системы при травмах, сепсисе, а также оказывают провоспалительный эффект при некоторых хронических аутоиммунных заболеваниях у людей [35]. Что касается антиоксидантной функции эстрогенов, то она проявляется, например, в защите нервных клеток от свободных радикалов и эксайтотоксинов-нейромедиаторов, гиперактивирующих NMDA- и AMPA-рецепторы. Так, за счет активации сигнального пути цАМФ и митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы) уменьшается влияние на кальциевые каналы и снижается поступление ионов кальция в клетку, таким образом, при воздействии эксайтотоксинов нервная клетка в меньшей степени подвергается апоптозу [36, 37]. Данный эффект также может быть объяснен активацией экспрессии TGF- $\beta$ . Изобретение активатора теломеразы первоначально выглядело очень многообещающе, однако, как оказалось на практике, его применение не привело к увеличению ДТЛ [38].

Несмотря на то что прямые механизмы воздействия МГТ на ДТЛ остаются под вопросом, косвенно ее применение оказывает положительное влияние. Так, МГТ снижает риск развития ряда хронических заболеваний, что, в свою очередь, частично восстанавливает функции митохондрий, уменьшает уровень системного воспаления и, соответственно, приводит к снижению количества АФК. Следовательно, процесс укорочения ДТЛ замедляется. Частично данный эффект может быть объяснен взаимодействием эстрадиола с рецепторами, расположенными в цитозольной мембране (GPER), что приводит к активации различных каскадов передачи и в том числе — к активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [39]. Как известно, нарушенная продукция оксида азота вовлечена в патогенез ряда заболеваний: гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа (СД2), ожирения и др.

Считается, что до наступления менопаузы женщины заболевают СД2 реже, чем мужчины. Пик заболеваемости приходится на период постменопаузы. Кроме того, ранняя менопауза ассоциирована с большим риском развития СД2 [40]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что в группе пациентов, принимающих МГТ, риск развития СД2 типа составил 6,2%, а в группе плацебо — 9,5% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,48–0,89;  $p=0,006$ ) [41]. МГТ повышает чувствительность рецепторов к инсулину, а также улучшает его секрецию  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Тем не менее МГТ не одобрена FDA для применения с целью профилактики развития СД2, без прямых показаний для ее назначения.

В период менопаузального перехода и в раннюю постменопаузу у женщин наблюдается перераспределение жировой ткани, что приводит к увеличению доли висцерального жира и коррелирует с развитием гипертонии, дислипидемии, инсулинорезистентности и другими метаболическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие избыточной массы тела и ожирения в ряде случаев приводит к более тяжелому течению приливов [42]. Поэтому нередко такие пациентки становятся кандидатами для назначения МГТ. В исследовании The OsteoLaus было показано, что применение МГТ стати-

стически значимо ( $p=0,03$ ) уменьшает массу висцеральной жировой ткани (ВЖТ), приводит к снижению ИМТ на 1,3 кг и при дальнейшем применении предотвращает набор ВЖТ. В среднем ИМТ, с поправкой на возраст, снижается на 0,9 кг/м<sup>2</sup> [43]. Большое исследование по профилактике остеопороза также показало, что прибавка массы тела у женщин в постменопаузе, получавших МГТ, была меньше, чем у женщин, получавших плацебо [44]. Тем не менее проспективное нерандомизированное когортное исследование с участием 671 женщины, за которыми наблюдали в течение 15 лет, показало, что терапия эстрогенами не влияла на массу тела [45]. Отмечается положительное влияние МГТ на соотношение липопротеинов высокой и низкой плотности. Данные эффекты, возможно, связаны с метилированием ДНК под воздействием МГТ [30] и не зависят от возраста пациенток [46]. Однако связь дислипидемии и ДТЛ также неоднозначна. Считается, что слабым протективным эффектом в отношении ДТЛ обладает высокий уровень липопротеинов высокой плотности, а вот уровень липопротеинов низкой плотности, как ни странно, прямого влияния не оказывает [47].

По данным некоторых исследований, МГТ помогает справиться с депрессией и лабильностью настроения в период перименопаузы, особенно пациенткам с сопутствующими вазомоторными симптомами [48, 49]. Риск развития депрессии впервые в жизни в этот период составляет примерно 30%; для женщин с депрессией в анамнезе риск увеличивается до 60% [50, 51]. В метаанализе, проведенном на основании результатов 38 исследований и 34 347 участников, было показано, что депрессия является значимым фактором риска ускоренного сокращения ДТЛ (величина эффекта Коэна -0,205) [52]. Кроме того, депрессия повышает риск развития ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, что косвенно также приводит к ускоренному клеточному старению [53]. Таким образом, прием МГТ пациентками с депрессивными расстройствами оказывает множественный положительный эффект на ДТЛ. Тем не менее, до сих пор неясно, является ли психологический стресс причиной или следствием укорочения ДТЛ [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с перименопаузального периода в организме женщины возникают и манифестируют многие хронические заболевания, которые оказывают влияние как на качество, так и на продолжительность жизни: увеличение количества гинекологических заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и остеоартроз, ожирение, СД2, депрессия и др. Благодаря доступной профилактике заболеваний, сопровождающих данный этап, на сегодняшний день возможно не только улучшить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность.

Понимание молекулярных механизмов, опосредующих протективное влияние МГТ на гомеостаз и целостность теломер, будет полезным для разработки стратегий вмешательства, защищающих теломеры от окислительного стресса и способствующих здоровому старению.

## 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., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Фролова Т.М., Михеев Р.К. — концепция и дизайн исследования; Фролова Т.М., Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Ужегова Ж.А. — сбор и обработка материала; Григорян О.Р., Фролова Т.М., Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Ужегова Ж.А. — написание текста; Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Григорян О.Р. — 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

- Available from: <https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2>
- Freedman VA, Wolf DA, Spillman BC. Disability-Free Life Expectancy Over 30 Years: A Growing Female Disadvantage in the US Population. *Am J Public Health*. 2016;106(6):1079-1085. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303089>
- Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н., и др. Методические рекомендации «Профилактика преждевременного старения у женщин». М.; 2018. [Tkacheva ON, Dobrokhotova YuE, Dudinskaya EN, et al. Metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika prezhdevremennogo stareniya u zhenshchin". Moscow; 2018. (In Russ.)].
- Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*. 2010;1(2):72-74.
- Meyne J, Ratliff RL, Moyzis RK. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)<sub>n</sub> among vertebrates. *Proc Natl Acad Sci*. 1989;86(18):7049-7053. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.86.18.7049>
- Aubert G, Baerlocher GM, Vulto I, et al. Collapse of telomere homeostasis in hematopoietic cells caused by heterozygous mutations in telomerase genes. *PLoS Genet*. 2012;8(5):e1002696. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002696>
- Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood*. 2007;110(5):1439-1447. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-075598>
- Zhang J-M, Zou L. Alternative lengthening of telomeres: from molecular mechanisms to therapeutic outlooks. *Cell Biosci*. 2020;10(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00391-6>
- Dogan F, Forsyth NR. Telomerase Regulation: A Role for Epigenetics. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1213. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13061213>
- Rosen J, Jakobs P, Ale-Agha N, et al. Non-canonical functions of Telomerase Reverse Transcriptase – Impact on redox homeostasis. *Redox Biol*. 2020;34:101543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101543>
- Shamsi MB, Firoz AS, Imam SN, et al. Epigenetics of human diseases and scope in future therapeutics. *J Taibah Univ Med Sci*. 2017;12(3):205-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2017.04.003>
- Denhardt DT. Effect of stress on human biology: Epigenetics, adaptation, inheritance, and social significance. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):1975-1984. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25837>
- Barnes RP, Fouquerel E, Oprea PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*. 2019;177:37-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>
- Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., и др. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа // Проблемы Эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 35-44. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, et al. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12510>
- Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, et al. Telomere Length and Oxidative Stress and Its Relation with Metabolic Syndrome Components in the Aging. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):253. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10040253>
- Bonda DJ, Wang X, Perry G, et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: A possibility for prevention. *Neuropharmacology*. 2010;59(4-5):290-294. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.04.005>
- Barnes RP, Fouquerel E, Oprea PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev*. 2019;177(4-5):37-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>
- Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, Telomeres and Telomerase Subunits. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7(4-5):37-45. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00274>
- Diaz-Vegas A, Sanchez-Aguilera P, Krycer JR, et al. Is Mitochondrial Dysfunction a Common Root of Noncommunicable Chronic Diseases? *Endocr Rev*. 2020;41(3). doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa005>
- Lex K, Maia Gil M, Lopes-Bastos B, et al. Telomere shortening produces an inflammatory environment that increases tumor incidence in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(26):15066-15074. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920049117>
- Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, et al. Independent and Combined Effects of Telomere Shortening and mtDNA4977 Deletion on Long-term Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5508. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20215508>
- Dalgård C, Benetos A, Verhulst S, et al. Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects. *Int J Epidemiol*. 2015;44(5):1688-1695. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyv165>
- Gray KE, Schiff MA, Fitzpatrick AL, et al. Leukocyte Telomere Length and Age at Menopause. *Epidemiology*. 2014;25(1):139-146. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.000000000000017>
- Shenassa ED, Rossen LM. Telomere length and age-at-menopause in the US. *Maturitas*. 2015;82(2):215-221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.009>
- Fagan E, Sun F, Bae H, et al. Telomere length is longer in women with late maternal age. *Menopause*. 2017;24(5):497-501. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000795>
- Latour CD, O'Connell K, Romano ME, et al. Maternal age at last birth and leukocyte telomere length in a nationally representative population of perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2020;27(11):1242-1250. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001669>
- Valdes AM, Richards JB, Gardner JP, et al. Telomere length in leukocytes correlates with bone mineral density and is shorter in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007;18(9):1203-1210. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0357-5>
- Kim J-H, Ko J-H, Lee D, et al. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(10):1109-1115. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182503e97>
- Canudas S, Becerra-Tomás N, Hernández-Alonso P, et al. Mediterranean Diet and Telomere Length: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2020;11(6):1544-1554. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa079>
- Pines A. Telomere length and telomerase activity in the context of menopause. *Climacteric*. 2013;16(6):629-631. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.812603>
- Boccardi V, Esposito A, Rizzo MR, et al. Mediterranean Diet, Telomere Maintenance and Health Status among Elderly. Vinciguerra M, ed. *PLoS One*. 2013;8(4):e62781. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062781>
- Sayban S, Mirfakhraie R, Omrani MD, et al. Idiopathic Premature Ovarian Failure and its association to the abnormal longitudinal changes of telomere length in a population of Iranian Infertile Women: A pilot study. *Meta Gene*. 2018;18:58-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.07.005>

33. Lin J, Kroenke CH, Epel E, et al. Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res.* 2011;1379:224-231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.033>
34. Lee D-C, Im J-A, Kim J-H, et al. Effect of Long-Term Hormone Therapy on Telomere Length in Postmenopausal Women. *Yonsei Med J.* 2005;46(4):471. doi: <https://doi.org/10.3349/yymj.2005.46.4.471>
35. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-574. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0001>
36. McEwen BS. Clinical review 108: The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1790-1797. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5761>
37. Yao J, Irwin R, Chen S, et al. Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial  $\beta$ -amyloid. *Neurobiol Aging.* 2012;33(8):1507-1521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.001>
38. Rosen J, Jakobs P, Ale-Agha N, et al. Non-canonical functions of Telomerase Reverse Transcriptase – Impact on redox homeostasis. *Redox Biol.* 2020;34(8):101543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101543>
39. Fredette NC, Meyer MR, Prossnitz ER. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;176(8):65-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.05.006>
40. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1012-1019. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1020>
41. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic Effects of Postmenopausal Hormone Therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):1. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005>
42. Whiteman M. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):264-272. doi: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02593-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02593-0)
43. Papadakis GE, Hans D, Rodriguez EG, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1948-1957. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02449>
44. Jensen L, Vestergaard P, Hermann A, et al. Hormone Replacement Therapy Dissociates Fat Mass and Bone Mass, and Tends to Reduce Weight Gain in Early Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 5-Year Clinical Trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):333-342. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.333>
45. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA.* 1996 Jan 3;275(1):46-9. doi: [10.1001/jama.1996.03530250050026](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530250050026)
46. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, et al. Effects of Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Elderly Women. *Ann Intern Med.* 2001;134(9\_Part\_1):754. doi: [https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9\\_Part\\_1-200105010-00012](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_Part_1-200105010-00012)
47. Chen Y-F, Zhou K-W, Yang G, Chen C. Association between lipoproteins and telomere length in US adults: data from the NHANES 1999–2002. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):80. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1030-7>
48. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause.* 2018;25(10):1069-1085. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>
49. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, et al. Efficacy of Citalopram as a Monotherapy or as an Adjunctive Treatment to Estrogen Therapy for Perimenopausal and Postmenopausal Women With Depression and Vasomotor Symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(4):473-479. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0419>
50. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):375-382. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.375>
51. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385-390. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.385>
52. Ridout KK, Ridout SJ, Price LH, et al. Depression and telomere length: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;191:237-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.052>
53. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(4):277-286. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>
54. Pousa PA, Souza RM, Melo PHM, et al. Telomere Shortening and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Cells.* 2021;10(6):1423. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10061423>

Рукопись получена: 25.02.2022. Одобрена к публикации: 25.03.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Григорян Ольга Рафаэльевна**, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

**Фролова Татьяна Михайловна** [Tatyana M. Frolova, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8590-1224>; e-mail: frolova.tatiana@mail.ru

**Михеев Роберт Константинович** [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: mikheev-robert@list.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

**Ужегова Жанна Александровна** [Zhanna A. Uzhegova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-3132>; SPIN-код: 6390-9586; e-mail: joanna4@yandex.ru

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Фролова Т.М., Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Ужегова Ж.А., Андреева Е.Н., Мокрышева Н.Г. Роль менопаузальной гормональной терапии в инициации плейотропного (антивозрастного) эффекта посредством замедления репликативного клеточного старения у женщин (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 105-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12895>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Grigoryan OR, Frolova TM, Mikheev RK, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Uzhegova ZA, Andreeva EN, Mokrysheva NG. The dual role of the menopausal hormonal therapy as the enhancer of pleiotropic telomere rejuvenation and the silencer of cellular aging (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):105-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12895>

## ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Р.В. Роживанов\*, М.О. Чернова, В.А. Иоутси, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) у мужчин ассоциирован с высокой частотой встречаемости синдрома гипогонадизма. Тестостерон является стероидным гормоном и одним из итоговых метаболитов стероидогенеза, что обуславливает интерес к оценке содержания ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов у мужчин с СД2 в условиях гипо- и эугонадизма.

**ЦЕЛЬ.** Оценка особенностей стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при СД2 с использованием тандемной масс-спектрометрии.

**МЕТОДЫ.** В сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с октября 2021 по январь 2022 г. Проводились изучение анамнеза, физикальный осмотр с определением индекса массы тела, гликированного гемоглобина, измерение ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов методом тандемной масс-спектрометрии. Сравнение групп проведено с помощью U-критерия Манна–Уитни и  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена. При определении критерия статистической значимости применялась поправка Бонферрони.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма. При сравнительном анализе пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма отмечались статистически значимо более низкие показатели предшественников андрогенов 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона у мужчин в группе гипогонадизма. При этом была выявлена положительная статистически значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном. Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другими андрогенами — андростендионом ( $r=0,328$ ;  $p<0,001$ ) и дегидроэпиандростероном ( $r=0,183$ ;  $p=0,004$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В нашем исследовании частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 при определении высокоточным методом тандемной масс-спектрометрии составила 69,5%. Не отмечено влияния заболевания на минералокортикоидное и глюкокортикоидное звенья надпочечникового стероидогенеза. Гипогонадизм ассоциировался со снижением уровня ряда предшественников тестостерона. Наиболее значимым из них являлся 17-гидроксипрогестерон, который может рассматриваться как маркер тестикулярного стероидогенеза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мужчины; сахарный диабет; масс-спектрометрия; стероидогенез; тестостерон; гипогонадизм.

## FEATURES OF STEROIDOGENESIS IN MEN WITH HYPOGONADISM AND TYPE 2 DIABETES

© Roman V. Rozhivanov\*, Mariia O. Chernova, Vitaly A. Ioutsy, Galina A. Mel'nichenko, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Type 2 diabetes mellitus (DM2) in men is associated with a high incidence of hypogonadism. Testosterone is a steroid hormone and one of the final metabolites of steroidogenesis, which causes interest in assessing the content of key steroid hormones, their precursors and metabolites in hypogonadal and eugonadal men with T2DM.

**AIMS:** Assessment of the features of steroidogenesis in men with hypogonadism in T2DM using tandem mass spectrometry.

**MATERIALS AND METHODS:** A full-design, cross-sectional, screening, single-center, non-interventional study included men with T2DM, who were he was treated in Endocrinology Research Centre, Moscow. The study was conducted from October 2021 to January 2022. Medical history assessment, physical examination with determination of body mass index (BMI), measurement of key steroid hormones, their precursors and metabolites by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, glycated hemoglobin (HbA1c) were performed. The groups were compared using the Mann-Whitney U-test for quantitative indicators and  $\chi^2$  with Yates' correction for qualitative ones. Correlation analysis was performed by the Spearman correlation method. When determining the criterion of statistical significance, the Bonferroni correction was applied.

**RESULTS:** Patients with hypogonadism had statistically significantly more pronounced obesity compared with eugonadal men. In a comparative analysis of patients, depending on the presence of hypogonadism, there were statistically significantly lower levels of androgen precursors 17-hydroxypregnenolone and 17-hydroxyprogesterone in hypogonadal men. At the same time, a positive statistically significant correlation was found between total testosterone and 17-hydroxyprogesterone. In addition, 17-hydroxyprogesterone, although to a lesser extent, but positively correlated with other androgens - androstenedione ( $r=0,328$ ;  $p<0,001$ ) and dehydroepiandrosterone ( $r=0,183$ ;  $p=0,004$ ).



**CONCLUSIONS:** In this investigation the prevalence of male hypogonadism in type 2 diabetes, determined by high-precision tandem mass spectrometry, was 69,5%. There was no effect of the disease on the mineralocorticoid and glucocorticoid links of adrenal steroidogenesis. Hypogonadism was associated with decreased levels of a number of testosterone precursors. The most significant of them was 17-hydroxyprogesterone, which can be considered as a marker of testicular steroidogenesis.

**KEYWORDS:** hypogonadism; men; testosterone; diabetes mellitus; mass-spectrometry; steroidogenesis.

Много различных публикаций свидетельствуют о развитии синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1–3]. Уровень тестостерона у лиц с СД2 ниже, чем у здоровых мужчин, в среднем на 2,5 нмоль/л, а распространенность гипогонадизма при СД2 выше, чем у лиц без диабета, и, по данным разных исследователей, может составлять более половины случаев [4–6]. По данным исследования российской популяции мужчин с СД2, проводимого в 2017–2018 г., частота встречаемости гипогонадизма составила 32,7% [7]. Развитие гипогонадизма обусловлено тем, что при СД2, метаболическом синдроме и ожирении происходит нарушение отрицательной обратной связи гипофиз-гонады, что приводит к снижению выработки тестостерона [4, 8]. Тестостерон является стероидным гормоном и одним из итоговых метаболитов стероидогенеза [9, 10]. В связи с этим возникает интерес оценить содержание ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов у мужчин с СД2. Однако проблемой такой оценки является низкая точность большинства лабораторных методик [11–13]. В связи с этим методом оценки компонентов стероидогенеза выбрана тандемная масс-спектрометрия, позволяющая повысить чувствительность и специфичность диагностики [13–15].

## ЦЕЛЬ

Оценить особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при СД2 с помощью тандемной масс-спектрометрии.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Сплошное одномоментное скрининговое одноцентровое неинтервенционное исследование.

### Критерии соответствия

Критерии включения: мужской пол, возраст 40–65 лет, установленный диагноз СД2 в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

Критерии не включения: нарушения пола и развития; патология надпочечников (включая анамнез по наличию заболеваний надпочечников), отсутствие хотя бы одного из яичек, крипторхизм, травмы и/или хирургические вмешательства на половых органах; прием препаратов андрогенов, анаболических стероидов, гонадотропинов, антиэстрогенов или антиандрогенов в момент исследования или в анамнезе; алкоголизм или наркомания.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, частичное выполнение программы исследования.

### Условия проведения

В исследование были включены мужчины с СД2, обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

### Продолжительность исследования

Период сбора материала с октября 2021 г. по январь 2022 г.

### Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак (с 7 до 11 ч) из локтевой вены.

### Основной исход исследования

Определение особенностей показателей стероидного профиля у мужчин с СД2 в зависимости от наличия гипогонадизма.

### Дополнительные исходы исследования

Оценка ассоциации между снижением уровня тестостерона и выработкой других стероидных гормонов у мужчин с СД2.

### Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение групп пациентов с гипогонадизмом и без такового.

### Методы регистрации исходов

Анамнестические данные были получены путем опроса, а также анализа электронной карты МИС qMS (медицинская информационная система ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») включенных больных СД. При физикальном обследовании оценивалось состояние полового оволосения, грудных желез и наружных половых органов. Определение общего тестостерона, кортизола, кортизона, 21-деоксикортизола, 11-деоксикортизола, альдостерона, кортикостерона, 11-деоксикортикостерона, прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500; уровня гликированного гемоглобина — методом ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с помощью автоматического анализатора BIO-RAD D10. Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона сыворотки крови менее 12,1 нмоль/л.

Осложнения СД диагностировались в соответствии с действующими на момент проведения исследования алгоритмами [16].

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России «Масс-спектрометрическая диагностика и персонализация лечения синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (протокол

№21 от 13.10.2021) и в соответствии с приказом №311 об утверждении регламента прав доступа и работы с интеллектуальной собственностью — Базами данных эндокринопатий и/или со сведениями, выгружаемыми из баз данных эндокринопатий, принадлежащих ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ от 12 августа 2021 г. Представляемая работа является фрагментом неинтервенционной части исследования.

#### Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* объем выборки рассчитывался исходя из ожидаемой распространенности в 25%, неяски 20% и ширины 95% доверительного интервала 10%.

*Методы статистического анализа данных:* статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом  $\chi^2$  с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна-Уитни для количественных. Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена. Поскольку при межгрупповом и корреляционном анализе стероидного профиля проводились множественные сравнения и проверялось 13 гипотез, была использована поправка Бонферрони с перерасчетом уровня значимости  $p$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,0042$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 347 мужчин с СД2. Характеристики выборки представлены в таблице 1.

#### Основные результаты исследования

При сравнительном анализе пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма отмечались статистически значимо более низкие показатели предшественников андрогенов 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона у мужчин в группе гипогонадизма (табл. 2).

Кроме того, пациенты с гипогонадизмом имели статистически значимо более выраженное ожирение по сравнению с мужчинами без гипогонадизма.

#### Дополнительные результаты исследования

С целью оценки ассоциации между снижением уровня тестостерона и выработкой других стероидов у мужчин с СД2 выполнен корреляционный анализ (табл. 3).

Была выявлена положительная статистически значимая корреляция между общим тестостероном и 17-гидроксипрогестероном. Кроме того, 17-гидроксипрогестерон хоть и в меньшей силе, но положительно коррелировал с другими андрогенами — андростендионом ( $r=0,328$ ;  $p<0,001$ ) и дегидроэпиандростероном ( $r=0,183$ ;  $p=0,004$ ).

#### Нежелательные явления не отмечались.

## ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Снижение уровня тестостерона при гипогонадизме и СД2 ассоциировано со снижением 17-гидроксипрогестерона, которое, в свою очередь, ассоциировано со снижением уровней других андрогенов.

#### Обсуждение основного результата исследования

Известным фактом являются различия в частоте встречаемости синдрома гипогонадизма у мужчин при СД2 — величина данного показателя варьирует от 15 до 80% [4, 6, 7, 17, 18]. Это обусловлено степенью компенсации углеводного обмена, выраженностью ожирения, возрастом пациентов, а также методом определения тестостерона в крови и используемыми критериями постановки диагноза [13, 16, 19]. Выявленная в нашей работе ассоциация гипогонадизма с ожирением была неоднократно подтверждена в различных исследованиях и обусловлена функциональным нарушением отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички [4, 8, 20–22]. Причины этого могут быть различными. В ранних исследованиях была установлена неадекватно низкая секреция гонадотропинов при введении гонадотропин-рилизинг-гормона мужчинам с СД2 и ожирением [23]. Кроме того, гипогонадизм может развиваться из-за резистентности центральных гипоталамо-гипофизарных структур к лептину при ожирении, а также из-за избытка эстрогенов, образующихся в жировой ткани, что приводит к нарушению секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов [24, 25]. Функциональное подавление регуляторных гормонов под действием вышеописанных факторов приводит к снижению их стимулирующего влияния на стероидогенез в клетках Лейдига. Таким образом, угнетается тестикулярный стероидогенез, но не затрагивается продукция стероидных гормонов надпочечниками. Это подтверждается полученными нами результатами, согласно которым у мужчин с СД2 и ожирением с гипо- и зугонадизмом не были выявлены отклонения в показателях минералокортикоидного и глюкокортикоидного звеньев надпочечникового стероидогенеза. Однако учитывая имеющиеся литературные данные о влиянии инсулинорезистентности и ожирения на повышение уровня альдостерона и кортизола [26, 27], для более детального изучения влияния нарушения углеводного обмена на надпочечниковый стероидогенез требуется проведение дополнительных исследований. Основным регулятором тестикулярного стероидогенеза в клетках Лейдига является лютеинизирующий гормон, воздействующий на мембранный рецептор, связанный с G-белком, и запускающий каскад реакций с последующей активацией протеинкиназы A [9, 10]. Протеинкиназа A является триггером ряда внутриклеточных процессов, в результате которых холестерол поступает из липидных капель в митохондрии, а также происходит повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты тестикулярного стероидогенеза [28–30]. Добавление аналога лютеинизирующего гормона — хорионического гонадотропина вызывало повышение экспрессии мРНК регуляторных генов тестикулярного стероидогенеза в обработанных клетках в несколько раз по сравнению

Таблица 1. Общая характеристика выборки пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	59 [53; 62]
Длительность СД2, лет	12 [6; 17]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,2 [28,7; 35,9]
HbA <sub>1c</sub> %	8,6 [7,2; 10,1]
<b>Сахароснижающая терапия, %</b>	
Метформин	59,4
иДПП4	19,3
иНГЛТ2	21,6
арГПП1	7,5
СМ	27,4
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	11,5
Базис-болюсная инсулинотерапия	34,3
Инсулинотерапия (всего)	45,8
<b>Осложнения СД2, %</b>	
Ретинопатия	43,2
Нефропатия	27,4
Полинейропатия	67,7
ИБС	26,2
ОИМ в анамнезе	5,2
ОНМК в анамнезе	1,2
СДС (все формы)	31,7
Осложнения не выявлены	14,1
<b>Стероидный профиль, нмоль/л</b>	
Общий тестостерон	10,3 [7,5; 13,0]
Кортизол	330 [260; 422]
Кортизон	50,1 [42,0; 58,4]
21-Деоксикортизол	0,026 [0,010; 0,100]
11-Деоксикортизол	0,76 [0,48; 1,30]
Альдостерон	171 [105; 280]
Кортикостерон	4,74 [2,90; 8,25]
11-Деоксикортикостерон	0,05 [0,01; 0,10]
Прегненолон	1,50 [1,00; 2,21]
Прогестерон	<0,1 [<0,1; 0,1]
17-Гидроксипрегненолон	2,0 [1,32; 3,30]
17-Гидроксиprogестерон	1,34 [0,99; 1,90]
Дегидроэпиандростерон	5,10 [2,97; 8,10]
Андростендион	2,40 [1,84; 3,10]

**Примечания:** количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

Таблица 2. Сравнение пациентов в зависимости от наличия гипогонадизма

	Гипогонадизм (n=241)	Нет гипогонадизма (n=106)	p
Возраст, лет	59 [54; 62]	59 [52; 62]	0,654*
Длительность СД, лет	12 [6; 18]	11 [6; 15]	0,284*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,1 [29,0; 37,3]	30,8 [27,7; 33,5]	<b>&lt;0,001*</b>
HbA <sub>1c</sub> , %	8,8 [7,5; 10,3]	8,1 [6,7; 9,5]	0,005*
<b>Сахароснижающая терапия, %</b>			
Метформин	62,2	52,8	0,127**
иДПП4	15,4	28,3	0,008**
иНГЛТ2	23,2	17,9	0,334**
арГПП1	6,6	9,4	0,491**
СМ	29,1	23,6	0,358**
Комбинированная терапия, включая аналоги инсулина длительного действия	12,5	9,4	0,530**
Базис-болюсная инсулинотерапия	32,8	37,7	0,440**
Инсулинотерапия (всего)	45,2	47,2	0,828**
<b>Осложнения СД2, %</b>			
Ретинопатия	42,7	44,3	0,873**
Нефропатия	26,6	29,3	0,699**
Полинейропатия	68,1	67,0	0,943**
ИБС	26,6	25,5	0,937**
ОИМ в анамнезе	5,0	5,7	0,999**
ОНМК в анамнезе	1,7	0,0	0,318**
СДС (все формы)	35,3	23,6	0,042**
Осложнения не выявлены	14,9	12,3	0,623**
<b>Стероидный профиль, нмоль/л</b>			
Общий тестостерон, нмоль/л	8,6 [6,8; 10,6]	15,0 [13,3; 17,7]	<b>&lt;0,001*</b>
Кортизол	335 [260; 431]	324 [260; 400]	0,386*
Кортизон	50,0 [41,7; 58,0]	52,1 [44,5; 59,7]	0,214*
21-Деоксикортизол	0,03 [0,01; 0,10]	0,03 [0,01; 0,10]	0,503*
11-Деоксикортизол	0,75 [0,49; 1,30]	0,76 [0,44; 1,29]	0,819*
Альдостерон	180 [110; 292]	166 [100; 258]	0,269*
Кортикостерон	4,7 [2,8; 8,0]	5,1 [3,1; 8,5]	0,427*
11-Деоксикортикостерон	0,05 [0,01; 0,10]	0,07 [0,03; 0,11]	0,015*
Прегненолон	1,45 [0,98; 2,17]	1,71 [1,20; 2,33]	0,018*
Прогестерон	<0,10 [<0,10; 0,10]	0,10 [<0,10; 0,13]	0,019*
17-Гидроксипрегненолон	1,87 [1,20; 2,99]	2,19 [1,50; 3,80]	<b>0,004*</b>
17-Гидроксипрогестерон	1,20 [0,90; 1,67]	1,74 [1,33; 2,40]	<b>&lt;0,001*</b>
Дегидроэпиандростерон	5,0 [2,9; 7,6]	5,6 [3,2; 8,4]	0,146*
Андростендион	2,34 [1,79; 2,97]	2,60 [1,93; 3,41]	0,008*

**Примечания:** \*U-критерий Манна–Уитни; \*\* $\chi^2$  с поправкой Йейтса; количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка, качественные — в виде процентов. Применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0042$ . СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, иДПП4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, арГПП1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, СМ — препараты сульфонилмочевины, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СДС — синдром диабетической стопы.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

Показатели	r	p
Общий тестостерон & кортизол	-0,048	0,454
Общий тестостерон & альдостерон	0,061	0,342
Общий тестостерон & кортизон	0,126	0,051
Общий тестостерон & 21-деоксикортизол	-0,027	0,673
Общий тестостерон & 11-деоксикортизол	-0,039	0,543
Общий тестостерон & 17-гидроксипрогестерон	<b>0,406</b>	<b>&lt;0,001</b>
Общий тестостерон & 17-гидроксипрегненолон	0,152	0,018
Общий тестостерон & кортикостерон	-0,023	0,719
Общий тестостерон & 11-деоксикортикостерон	0,039	0,546
Общий тестостерон & прогестерон	0,141	0,028
Общий тестостерон & прегненолон	0,099	0,122
Общий тестостерон & андростендион	0,175	0,006
Общий тестостерон & дегидроэпиандростерон	0,098	0,127

Примечания. Метод корреляции Спирмена. Применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости  $p < 0,0042$ .

с контрольными значениями [29]. На данный момент идет изучение внутриклеточных сигнальных путей и дополнительных регуляторных механизмов тестикулярного стероидогенеза, однако это затруднено низкой чувствительностью и специфичностью применяемых методик [28, 30–32]. Учитывая сходную химическую структуру ключевых стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов и трудности их дифференцированного определения стандартными иммуноферментными методами диагностики [11–13], на сегодняшний день оптимальным методом оценки компонентов стероидогенеза является ВЭЖХ-МС/МС, обеспечивающая высокую производительность, практически 100% селективность, необходимую чувствительность и воспроизводимость [13–15]. Так, в исследовании 2021 г. PIVUS, проведенном в Швеции с участием 452 70-летних внешне здоровых мужчин и определением с помощью ВЭЖХ-МС/МС стероидного профиля (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортизол, дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, эстрон и эстрадиол), была подтверждена ассоциация низкого уровня тестостерона с ожирением: отмечались статистически значимо более низкие концентрации тестостерона и его предшественников (17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона) у мужчин с ожирением по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела [33]. В нашем исследовании в группе мужчин с СД2 низкий уровень тестостерона также ассоциировался с более высоким ИМТ и сопровождался снижением концентрации предшественников андрогенов — 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона. При этом дополнительный корреляционный анализ продемонстрировал наиболее значимую положительную корреляцию концентрации тестостерона с 17-гидроксипрогестероном, который, в свою очередь, хоть и в меньшей степени, но также положительно коррелировал с более слабыми андрогенами — андростендионом и дегидроэпиандростероном. Таким образом, можно предполо-

жить, что 17-гидроксипрогестерон является маркером тестикулярного стероидогенеза. Наше предположение согласуется с результатами ряда исследований [34, 35]. В работах продемонстрирована положительная корреляция между интратестикулярным тестостероном и сывороточным 17-гидроксипрогестероном у мужчин, получавших хорионический гонадотропин [34]. Основываясь на этом наблюдении, авторы выдвинули гипотезу о возможности использования 17-гидроксипрогестерона сыворотки крови в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона у мужчин. Для проверки гипотезы было проведено проспективное исследование среди 140 мужчин, разделенных на 3 группы: получающие стимулирующую терапию цитратом кломифена и/или хорионическим гонадотропином человека; получающие заместительную экзогенную терапию препаратами тестостерона (ТЗТ), подавляющую внутритестикулярную продукцию тестостерона; и фертильные мужчины с нормальным уровнем тестостерона в сыворотке крови в качестве группы контроля. Уровень тестостерона был в пределах нормы в ходе исследования, в то время как 17-гидроксипрогестерон статистически значимо снизился у пациентов на ТЗТ и повысился у мужчин, получающих стимулирующую терапию кломифеном/гонадотропином. На основании этого исследователями был сделан вывод о надежности сывороточного 17-гидроксипрогестерона в качестве маркера интратестикулярной продукции тестостерона и возможности его потенциального использования при титрации/замене препаратов, влияющих на стероидогенез в клетках Лейдига [34]. Так, в недавних клинических исследованиях новой интраназальной формы тестостерона, позиционируемой авторами в качестве варианта ТЗТ с минимальным подавляющим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось за счет короткого периода действия, нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона на фоне терапии расценивался в качестве маркера сохранности тестикулярного стероидогенеза, минимального риска подавления сперматогенеза и возможности продолжения

терапии тестостероном короткого действия. Низкий же уровень 17-гидроксипрогестерона указывал на супрессивное воздействие терапии [35]. Так как альтернативой по оценке выработки интратестикулярного тестостерона является инвазивная биопсия яичек, установление маркера, оцениваемого путем анализа крови, значительно упрощает задачи диагностики.

### Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось из пациентов, обратившихся в крупный федеральный медицинский центр, следовательно, выявленные особенности стероидогенеза могут отличаться в общей популяции мужчин с СД2, особенно с учетом влияния на эти показатели выраженности ожирения. Кроме того, полученные путем тандемной масс-спектрометрии данные не подлежат полной экстраполяции на другие методы определения стероидов у мужчин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД2 была определена высокоточным методом тандемной масс-спектрометрии и составила 69,5%. Развитие гипогонадизма у мужчин с СД2 было ассоциировано с ожирением. Не отмечено значимого влияния заболевания на минералкортикоидное и глюко-

кортикоидное звенья надпочечникового стероидогенеза. Гипогонадизм ассоциирован со снижением уровня ряда предшественников тестостерона. Наиболее значимым является 17-гидроксипрогестерон, который может рассматриваться как маркер тестикулярного стероидогенеза.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS).

**Конфликт интересов.** Роживанов Р.В. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Чернова М.О. — конфликт интересов отсутствует, Иоутси В.А. — конфликт интересов отсутствует, Мельниченко Г.А. — выплата гонораров от «Безен Хелскеа РУС» (Besins Healthcare RUS) в 2017–2022 гг. за чтение образовательных лекций, Шестакова М.В. — конфликт интересов отсутствует, Мокрышева Н.Г. — конфликт интересов отсутствует.

**Участие авторов.** Роживанов Р.В. — разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; Чернова М.О. — сбор и обработка научного материала, написание текста; Иоутси В.А. — сбор научного материала; Мельниченко Г.А. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Шестакова М.В. — разработка концепции исследования, редактирование текста; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность пациентам, принявшим участие в исследовании.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0321>
- Kumari N, Khan A, Shaikh U, et al. Comparison of testosterone levels in patients with and without type 2 diabetes. *Cureus.* 2021;169(6):725-733. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16288>
- Li S, Zhao Y, Yang Y, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: a meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2020;2020(6):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/4732021>
- Kumar M, Dutta D, Anne B, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2014;2020(6):481. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S50777>
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295(11):1288. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.11.1288>
- Agarwal P, Singh P, Chowdhury S, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):64. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196008>
- Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 536-541. [Melnichenko GA, Shestakova MV, Rozhivanov RV. The clinical and epidemiological characteristics of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(6):536-541. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM10211>]
- Lapauw B, Kaufman J-M. Management of endocrine disease: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(6):R167-R183. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0394>
- Stocco DM, Wang X, Jo Y, Manna PR. Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought. *Mol Endocrinol.* 2005;19(11):2647-2659. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2004-0532>
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-970. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>
- Jannetto PJ, Fitzgerald RL. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 2016;62(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.248146>
- Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al. Corrigendum to "Interlaboratory comparison study of serum total testosterone measurements performed by mass spectrometry methods". *Steroids.* 2009;74(9):791. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.05.001>
- Малышева Н.М., Колесникова Г.С., Иоутси В.А., и др. Сравнительный анализ результатов определения тестостерона в сыворотке крови на анализаторах Architect и Vitros и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. — Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62. — №10. — С. 592-599. [Malysheva NM, Kolesnikova GS, Ioutsi VA, et al. The comparative analysis of the results of detection of testosterone in blood serum applying analyzers Architect and Vitros and tandem mass-spectrometry, a highly efficient fluid chromatography technique. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(10):592-599. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-10-592-599>]
- Tai SSC, Xu B, Welch MJ, Phinney KW. Development and evaluation of a candidate reference measurement procedure for the determination of testosterone in human serum using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2007;388(5-6):1087-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1355-3>
- Botelho JC, Shacklady C, Cooper HC, et al. Isotope-Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Candidate Reference Method for Total Testosterone in Human Serum. *Clin Chem.* 2013;59(2):372-380. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190934>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск, дополненный) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — М.; 2019. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (9-i vypusk, dopolnennii). Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. Moscow; 2019. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>]

17. Cheung KK, Luk AO, So WY, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: a review of current evidence. *J Diabet Investig.* 2015;6(2):112-123. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>.
18. Rozhivanov RV, Essaoulenko DI, Kalinchenko SY. The prevalence of hypogonadism in patients with diabetes mellitus type 2 (DMT2). *The Aging Male.* 2006;9(1):27.
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):78-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
20. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations Between Sex Steroids and the Development of Metabolic Syndrome: A Longitudinal Study in European Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1396-1404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4184>.
21. Савельева Л.В., Роживанов Р.В., Шурдумова Б.О., Фадеев В.В. Нормогонадотропный гипогонадизм у мужчин с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2009. — Т. 6. — №3. — С. 39-42. [Savel'eva LV, Rozhivanov RV, Shurdumova BO, Fadeev VV. Normogonadotropic hypogonadism in men with obesity. *Obesity and metabolism.* 2009;6(3):39-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5243>.
22. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1186-1192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1649>
23. Kim SC, Ahn SY, Park SH, et al. A comparison of the relaxation responses of isolated cavernosal smooth muscles by endothelium-independent and endothelium-dependent vasodilators in diabetic men with impotence. *J Korean Med. Sci.* 1995;10(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.1995.10.1.1>
24. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biol Reprod.* 1999;60(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod60.2.216>
25. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2002;2(6):501-509. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-002-0120-4>
26. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Aldosterone in obesity. *Endocr Res.* 1998;24(3-4):789-796. doi: <https://doi.org/10.3109/07435809809032689>
27. Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А., и др. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния // Медицинский совет. — 2019. — №4. — С. 70-77. [Mazurina NV, Ershova EV, Troshina EA, et al. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence. *Med Counc.* 2019;12(4):70-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>
28. Li X, Zhu Q, Wen Z, et al. Androgen and Luteinizing Hormone Stimulate the Function of Rat Immature Leydig Cells Through Different Transcription Signals. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(1-2):31-39. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.599149>
29. Lefèvre A, Rogier E, Astraud C, et al. Regulation by retinoids of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, cholesterol side-chain cleavage cytochrome P-450, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ5-4-isomerase and 17α-hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P-450 messenger ribonucleic acid I. *Mol Cell Endocrinol.* 1994;106(1-2):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(94\)90183-X](https://doi.org/10.1016/0303-7207(94)90183-X)
30. Guo H, Luo X, Sun L, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B acts as a novel molecule to mediate testosterone synthesis and secretion in mouse Leydig cells by luteinizing hormone (LH) signaling pathway. *Vitr Cell Dev Biol — Anim.* 2021;57(7):742-752. doi: <https://doi.org/10.1007/s11626-021-00545-x>
31. Naas H, de Oliveira AA, Karpova T, Nunes KP. Toll-like receptor 4 (TLR4) as a possible pathological mechanism in hyperglycemia-associated testicular dysfunction. *Med Hypotheses.* 2019;127(3):116-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.04.010>
32. Yao B, Liu HY, Gu YC, et al. Gonadotropin-releasing hormone positively regulates steroidogenesis via extracellular signal-regulated kinase in rat Leydig cells. *Asian J Androl.* 2011;13(3):438-445. doi: <https://doi.org/10.1038/aja.2010.158>
33. Penell JC, Kushnir MM, Lind L, et al. Concentrations of nine endogenous steroid hormones in 70-year-old men and women. *Endocr Connect.* 2021;10(5):511-520. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0045>
34. Lima TFN, Patel P, Blachman-Braun R, et al. Serum 17-hydroxyprogesterone is a potential biomarker for evaluating intratesticular testosterone. *J Urol.* 2020;204(3):551-556. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001016>
35. Chu KY, Achua JK, Ramasamy R. Strategies to increase testosterone in men seeking fertility. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol.* 2020;26(7):1017-1032. doi: <https://doi.org/10.5152/tud.2020.20436>

Рукопись получена: 17.05.2022. Одобрена к публикации: 16.06.2022. Опубликовано online: 30.06.2022.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

**Чернова Мария Олеговна** [Mariia O. Chernova, MD, PhD-student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-4588>; SPIN-код: 7765-3872; e-mail: maryblack22@mail.ru

**Иоутси Виталий Алексеевич**, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik\_org@mail.ru

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

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; SPIN-код: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Чернова М.О., Иоутси В.А., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Особенности стероидогенеза у мужчин с гипогонадизмом при сахарном диабете 2 типа // Проблемы эндокринологии. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13129>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Chernova MO, Ioutsy VA, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Features of steroidogenesis in men with hypogonadism and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(3):113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13129>