

TOM 68 N°5 2022
2022 VOL. 68 ISS. 5

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



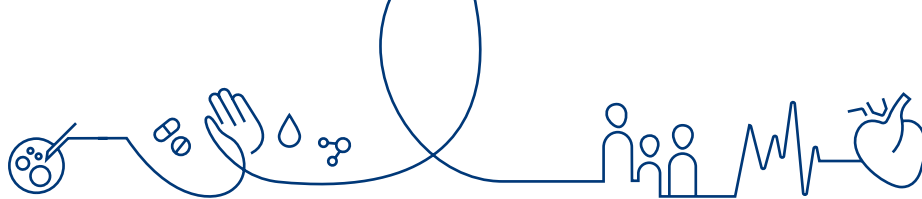
Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU



Диабет – одна из основных причин ретинопатии, хронической болезни почек, инфаркта, инсульта и ампутации нижних конечностей¹

МОЗГ

× 2

раза выше риск инсульта²

СЕРДЦЕ

> 20%

пациентов имеют признаки ишемической болезни сердца⁶

на 33%

выше частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности⁷

ГЛАЗА

× 2

раза выше риск развития диабетической ретинопатии³

ПОЧКИ

7%

пациентов имеют микроальбуминурию на момент постановки диагноза⁴

НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ

у 45%

пациентов развивается диабетическая нейропатия⁵

× 2–4

раза выше риск развития заболеваний периферических артерий⁴

Оптимальное управление СД 2 типа для снижения риска развития осложнений включает в себя не только гликемический контроль:^{8,9}



ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ



СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА



СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ



СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА И ЛИПИДОВ КРОВИ

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

¹ Сайт Всемирной организации здравоохранения. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=Diabetes%20is%20a%20major%20cause,deaths%20directly%20caused%20by%20diabetes,дата%20входа:30.05.2022>; ² Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323; ³ Yau J. W., et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556–564; ⁴ Beckman J-A, Creager M-A. Circ Res 2016;118:1771–1785; ⁵ Russell J. W., Zilliox L. A. Diabetic neuropathies. Continuum (Minneapolis Minn). 2014;20(5):1226–1240; ⁶ Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. Cardiovasc Diabetol. 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068; ⁷ Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Circulation. 2015 Sep 8;132(10):923–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26152709; ⁸ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред.: Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю., 10 выпуск, 2021 год; ⁹ Kianmehr H, Zhang P, Luo J, et al. Potential Gains in Life Expectancy Associated With Achieving Treatment Goals in US Adults With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2022;5(4): e227705. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7705.

Движущая сила | в лечении диабета

ООО «Ново Нордиск»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41
Тел.: +7 (495) 956-11-32, факс: +7 (495) 956-50-13
www.novonordisk.ru • www.novonordisk.com

Реклама

Только для специалистов
здравоохранения.
RU22DI00023

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019 **0,937**

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 20.09.2022 г.
Подписано в печать 03.11.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Per. № 018338 от 17.12.98 г.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
71462 – для индивидуальных подписчиков
71463 – для предприятий и организаций

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

Проблемы Эндокринологии

Том 68, №5

Сентябрь-Октябрь

2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)
ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)
БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)
ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)
ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)
ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)
ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)
ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)
ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)
ДРЕВАЛЬ А.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ДУБИНИНА И.И., д.м.н., проф. (Рязань, РФ)
КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)
МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ))
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)
САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)
СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)
ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ШЕТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)
УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)
NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre
(Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Journal indexed in:
RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI,
BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	0.6
	SJR 2021	0.135
	SNIP 2021	0.365

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow, Russia, 117036

E-mail: probl@endojournals.ru

WEB: <https://probl-endojournals.ru/>

Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>
Print version should be subscribe via "Russian Post" service with index
71462 – for individuals
71463 – for organizations

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Councill of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

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

Problems of Endocrinology

Vol. 68 Issue 5 September-October 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. Rummyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Е.В. Нагаева		Nagaeva E.V.
НИЗКОРОСЛОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ РОСТОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ	4	SHORT STATURE DUE TO INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION. CLINICAL AND HORMONAL-METABOLIC FEATURES, POSSIBILITIES OF GROWTH-STIMULATING THERAPY
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
У.В. Буйваленко, М.А. Перепелова, Р.А. Золотарева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко	14	Buyvalenko U.V., Perepelova M.A., Zolotareva R.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.
БОЛЕЗНИ ГИПОФИЗА И COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		PITUITARY AND COVID-19: REVIEW
М.А. Свиридонова	24	Sviridonova M.A.
СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦЕМИИ. РЕДКОСТЬ ЛИ? ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ		SYNDROME OF HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA. IS IT RARE? TWO CLINICAL CASES IN AN OUTPATIENT CLINIC
Е.Г. Рыжкова, Д.О. Ладыгина	32	Ryzhkova E.G., Ladygina D.O.
ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ И ПОСТМЕНОПАУЗА КАК ПРИЧИНЫ ОТСРОЧЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМА У ПАЦИЕНТКИ С ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА		SPRIMARY HYPOTHYROIDISM AND POSTMENOPAUSE AS THE CAUSES OF DELAYED DIAGNOSIS OF PANHYPOPITUITARISM IN A PATIENT WITH NONFUNCTIONAL PITUITARY ADENOMA
Н.Н. Катамадзе, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова	39	Katamadze N.N., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.
ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ		DIAGNOSIS AND TACTICS OF MANAGING A PATIENT WITH CENTRAL DIABETES INSIPIDUS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE
К.О. Кузнецов, Э.Р. Сафина, Д.В. Гаймакова, Я.С. Фролова, И.Ю. Оганесян, А.Г. Садертдинова, К.А. Назмиева, А.Х. Исламгулов, А.Р. Каримова, А.М. Галимова, Э.В. Ризванова	45	Kuznetsov K.O., Safina E.R., Gaimakova D.V., Frolova Y.S., Oganesyany I.Y., Sadertdinova A.G., Nazmieva K.A., Islamgulov A.H., Karimova A.R., Galimova A.M., Rizvanova E.V.
МЕТОФОРМИН И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ		METFORMIN AND MALIGNANT NEOPLASMS: A POSSIBLE MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION AND PROSPECTS FOR USE IN PRACTICE
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
С.А. Гронская, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко	56	Gronskaia S.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.
ФРФ23-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА		FGF23 TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
К.О. Кузнецов, А.Ю. Михеева, А.А. Ишмухаметова, Т.А. Толстых, А.Р. Галляметдинова, З.У. Ботирова, А.А. Забирова, А.Ш. Шарипова, А.Б. Шайхлисламова, Д.Р. Абдрахманова	67	Kuznetsov K.O., Mikheeva A.J., Ishmukhametova A.A., Tolstykh T.A., Gallyametdinova A.R., Botirova Z.U., Zabirova A.A., Sharipova A.S., Shaikhislamova A.B., Abdrakhmanova D.R.
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ		DIABETIC GASTROENTEROPATHY: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
М.А. Меликян, Т.Е. Иванникова, Н.В. Милованова, А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина, Н.Г. Мокрышева	79	Melikyan M.A., Ivannikova T.E., Milovanova N.V., Kolodkina A.A., Bezlepkina O.B., Mokrysheva N.G.
СИНДРОМ ДОНОХЬЮ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ПОМПОВОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИФР-1		DONOHUE SYNDROME AND USE OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS IGF1 PUMP THERAPY
В.В. Клепалова, О.С. Пушкарева, Н.В. Изюрова, А.В. Аксенов	87	Klepalova V.V., Pushkareva O.S., Iziurova N.V., Aksenov A.V.
СЕМЕЙНАЯ ФОРМА НЕФРОГЕННОГО X-СЦЕПЛЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА		FAMILY FORM OF NEPHROGENIC X-LINKED DIABETES INSIPIDUS
А.Р. Бенина, М.А. Меликян	91	Benina A.R., Melikyan M.A.
ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ В СОСТАВЕ СИНДРОМА КАБУКИ		CONGENITAL HYPERINSULINISM AS A PART OF KABUKI SYNDROME
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
К.О. Кузнецов, Р.Р. Хайдарова, Р.Х. Хабибуллина, Е.С. Стыценко, В.И. Философова, И.Р. Нуриахметова, Э.М. Хисамеева, Г.С. Важоров, Ф.Р. Хайбуллин, Е.А. Иванова, К.В. Горбатова	97	Kuznetsov K.O., Khaidarova R.R., Khabibullina R.H., Stytsenko E.S., Filosofova V.I., Nuriakhmetova I.R., Hisameeva E.M., Vazhorov G.S., Khaibullin F.R., Ivanova E.A., Gorbatoва K.V.
ТЕСТОСТЕРОН И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА		TESTOSTERONE AND ALZHEIMER'S DISEASE

НИЗКОРОСЛОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ВОЗМОЖНОСТИ РОСТОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

© Е.В. Нагаева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В статье представлены данные о низкорослости, обусловленной задержкой внутриутробного развития. Данный вид низкорослости, выделенный в отдельную нозологию, объединяет детей, родившихся с малыми относительно срока беременности параметрами длины и массы тела. У подавляющего большинства из них в первые годы жизни наблюдаются ускоренные темпы роста, позволяющие ребенку нормализовать свои весовые показатели и догнать в развитии сверстников. В случае отсутствия постнатального ростового скачка дети имеют высокий риск на протяжении всего детства отставать в физическом развитии, достигнуть низкого конечного роста и стать низкорослыми взрослыми. Помимо этого, факт рождения с малыми размерами тела ассоциирован с рядом гормонально-метаболических особенностей, отдаленным риском развития метаболического синдрома во взрослые годы.

Предполагается, что отсутствие постнатального ростового ускорения обусловлено различными повреждениями оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (СТГ-ИФР1) — парциальным дефицитом СТГ, парциальной резистентностью к СТГ, парциальной резистентностью к ИФР1. Ростостимулирующая терапия гормоном роста, начатая в раннем возрасте, способна нормализовать его темпы в детстве и в конечном итоге значительно улучшить или нормализовать конечный рост низкорослых детей, имевших задержку внутриутробного развития в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкорослость; дети; задержка внутриутробного развития; рост; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста; метаболический синдром, соматропин; терапия гормоном роста.

SHORT STATURE DUE TO INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION. CLINICAL AND HORMONAL-METABOLIC FEATURES, POSSIBILITIES OF GROWTH-STIMULATING THERAPY

© Elena V. Nagaeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The article presents data about short stature due to intrauterine development delay. This type of short stature — separate nosology, unites children born small for gestation age. The majority of them in the first years of life have accelerated growth rates, allowing the child to normalize their weight-growth indicators and catch up in the development of peers. In the absence of an accelerated growth rates, children have a high risk of lagging behind in physical development throughout childhood, achieving low final growth and becoming short adults. In addition, the fact of birth with small body sizes is associated with a number of hormonal and metabolic features, a risk of metabolic syndrome in adult years.

It is assumed that the absence of postnatal growth acceleration is due to various damages to the GH-IGF1 axis (partial GH deficiency, partial resistance to GH, partial resistance to IGF1). Growth hormone therapy, initiated early in life, is able to normalize growth rates in childhood and ultimately significantly improve or normalize the final growth of short stature children born small for gestational age.

KEYWORDS: short stature; children; intrauterine growth retardation; growth; growth hormone; insulin-like growth factor; metabolic syndrome; somatropin; growth hormone therapy.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Термин «small for gestational age» (SGA) применяется в отношении детей, рожденных с низкими параметрами тела (масса и/или длина тела) — рожденных маленькими относительно гестационного возраста (МОГВ). Такие дети могут быть как доношенными, так и недоношенными.

В разное время в разных странах, а также у врачей различных специальностей в качестве нижней границы нормы размеров тела при рождении использовались различные критерии. В 2001 г. был достигнут международный консенсус в понимании того, кто же относится

к категории МОГВ: это новорожденные (доношенные и недоношенные), чья масса и/или длина тела при рождении более чем на 2 SD ниже средних референсных значений (или ниже 3-го перцентиля) для соответствующего срока беременности [1, 2].

Термин МОГВ зачастую используют как синоним задержки внутриутробного развития (ЗВУР), однако абсолютно эквивалентными эти определения не являются. ЗВУР отражает факт снижения скорости внутриутробного роста, который можно выявить посредством как минимум двух ультразвуковых измерений размеров плода, сделанных на разных сроках гестации [1]. В свою



очередь, МОГВ — это размер тела ребенка при рождении без указания темпов его внутриутробного роста. Задержка внутриутробного роста не всегда приводит к МОГВ, однако в подавляющем большинстве случаев МОГВ является следствием ЗВУР. В Российской Федерации нет общепринятого перевода SGA, для обозначения таких детей по-прежнему используется более употребительный термин ЗВУР.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным ранних популяционных исследований, примерно 5% детей соответствовали критериям МОГВ, при этом в последние годы наблюдается тенденция к их увеличению: доля таких детей в настоящее время соответствует 16% [3]. Частота рождения МОГВ-детей в значительной степени зависит от социального уровня жизни общества, колеблясь от 7% в промышленно развитых государствах до 41,5% — в странах с низким экономическим статусом [4, 5]. В 2010 г. в странах с низким и средним доходом на душу населения родились 32 400 000 МОГВ-детей, что составило 27% всех живорожденных, при этом подавляющее большинство из них — 29 700 000 были доношенными [4]. Считается, что среди всех низкорослых взрослых 20% — это люди, родившиеся МОГВ [3].

Применение различных референсных стандартов в определении МОГВ-детей приводит к выраженным колебаниям их распространенности даже в пределах одной отдельно взятой страны, например, от 10,5 до 72,5% (Непал), от 12,0 до 78,4% (Индия) [6–8]. Поскольку предложенная стандартизация параметров тела при рождении принята далеко не всеми странами, истинная распространенность МОГВ до сих пор остается неизвестной [9, 10].

ЭТИОЛОГИЯ МОГВ/ЗВУР

Для нормального роста и развития плода крайне важен баланс между экзогенными и эндогенными факторами. Любые причины, приводящие к недостаточному поступлению питательных веществ и кислорода (недоедание, несбалансированное питание матери, аномалии сосудов плаценты или нарушения ее функции), могут привести к снижению питания плода и задержке его развития [11, 12], преимущественно на поздних сроках беременности [13, 14]. Около 20–30% случаев ЗВУР обусловлено эндогенными факторами, в частности генетическими аномалиями плода [15] и синдромальной патологией, например синдромами Сильвера–Рассела, Секкеля, Шерешевского–Тернера, Дауна, Вильямса и др.

Сопутствующие заболевания матери, в первую очередь артериальная гипертензия, на долю которой приходится до 1/3 всех случаев ЗВУР [16, 17]; заболевания почек; инфекции, перенесенные во время беременности (в особенности краснуха, токсоплазмоз и ВИЧ); неадекватное питание; вредные привычки (алкогольная, никотиновая, наркотическая зависимости) и прием не разрешенных во время беременности препаратов [14] составляют материнскую группу причин ЗВУР. Курение во время беременности повышает риск ЗВУР в 3 раза, суммарно увеличивая его до 18% [18, 19].

Большой или слишком юный возраст матери также может влиять на размеры новорожденного ребенка. При наличии обоих родителей, имевших малый размер тела при рождении, риск МОГВ у их детей повышен более чем в 16 раз [20].

Наиболее значимым прогностическим фактором массы тела ребенка при рождении является прибавка массы тела матери во время беременности (ее разница между 3–5-м и 9-м месяцами гестации). Показано, что увеличение массы тела матери на 1 кг ассоциировано с увеличением массы тела ребенка при рождении на 260 г, наличие избыточного веса или ожирения у матери до зачатия — с повышенным риском макросомии, перинатальной смертности, с одной стороны, и со сниженным риском ЗВУР — с другой [21].

Повышен риск появления МОГВ-детей и при многоплодной беременности [22], плацентарной недостаточности или аномалиях плаценты, когда возникает диссонанс между возможностями плацентарной перфузии и потребностями плода в адекватной оксигенации [23].

В серии экспериментов на мышах было показано, что инактивация генов, кодирующих инсулин, инсулиноподобные факторы роста (ИФР) -1 и -2, а также их специфические рецепторы приводила к развитию тяжелой ЗВУР и низкой постнатальной скорости роста, свидетельствуя, что МОГВ и ЗВУР могут быть результатом нарушения инсулиновой и ИФР-активности во время внутриутробного развития плода [24]. Мутации в гене ИФР1 были обнаружены и у детей с ЗВУР и выраженной постнатальной задержкой роста [25].

Существуют свидетельства того, что на массу тела при рождении может влиять расовое и этническое происхождение: риск ЗВУР плода выше у представителей монголоидной и негроидной рас, при этом нельзя полностью исключить вклад социально-экономических факторов. Так, при анализе массы тела новорожденных от американок европеоидной и негроидной рас оказалось, что влияние социально-экономических факторов на риск рождения маловесных детей и перинатальную смертность значимо превалирует над таковым генетических [26].

РОСТ ПЛОДА И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Известно, что важнейшими факторами, вовлеченными в регуляцию фетального и неонатального роста, являются ИФР1, ИФР2, ИФР-связывающий белок 1 (ИФРСБ1), ИФР-связывающий белок 3 (ИФРСБ3) и инсулин [27, 28], уровни которых в сыворотке плода возрастают по мере увеличения срока гестации и зависят от поступления к нему питательных веществ. Полагают, что на поздних сроках беременности к ключевым гормонам, контролирующим рост плода, относятся ИФР1 и -2 [28, 29], главным регулятором продукции которых, в отличие от постнатального периода, считается инсулин, а не соматотропный гормон (СТГ) [29].

В ряде исследований было обнаружено, что концентрации инсулина, ИФР1, -2 и -СБ3 в пуповинной крови у маловесных детей непосредственно после рождения ниже, тогда как уровни ИФРСБ1 и СТГ — значительно выше соответствующих показателей детей

с нормальными и большими весоростовыми показателями при рождении [30]. После рождения у большинства детей с ЗВУР наблюдается увеличение концентрации ИФР1, что свидетельствует об активации функционирования соматотропной оси — механизма, лежащего в основе догоняющих темпов роста [30].

Развитие жировой ткани и набор жировой массы в значительной степени обусловлены уровнями фетального лептина [31], определяемого у плода с 18-й недели развития. Для детей с ЗВУР характерны низкие концентрации лептина, сочетающиеся с низкой массой жировой ткани [32].

РОСТ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Популяционные исследования показали, что около 8–10% детей, рожденных с ЗВУР, остаются низкорослыми (SDS роста <-2) на протяжении всего детства по причине отсутствия или недостаточной выраженности постнатального ускорения темпов роста [33, 34]. Конечный рост при этом в среднем на 1 SD меньше генетически прогнозируемого [3, 35]. Неудовлетворительные результаты конечного роста отчасти обусловлены отсутствием пубертатного ростового скачка, в связи с чем SDS конечного роста МОГВ-детей практически не отличается от их SDS роста в допубертатные годы [32].

Под постнатальным ростовым скачком понимают высокие «догоняющие» темпы роста, наблюдающиеся в течение первые несколько месяцев/лет жизни, позволяющие детям нормализовать свой рост [3, 36]. Karlberg J. и Albertsson-Wikland K. еще в 1995 г. опубликовали большое популяционное исследование, в котором 3650 здоровых доношенных шведских детей наблюдались в возрасте от рождения до 18 лет [3]. К 1 году жизни 13% детей, родившихся МОГВ, имели рост менее -2 SD, к 18 годам остались низкорослыми (рост <-2 SD) 8% наблюдавшихся. Средний конечный рост тех, кто был низкорослым в 2-летнем возрасте, оказался на 1,84 SD ниже (на 12,1 см) по сравнению с теми, кто в 2-летнем возрасте не отставал в росте [3]. Взрослые, имеющие ЗВУР в анамнезе, составляют примерно 22% общей популяции низкорослых совершеннолетних людей [3]. В более малочисленном исследовании от рождения до достижения конечного роста (средний возраст 21 ± 2 года) наблюдались 213 детей с ЗВУР (группа 1) и 272 с нормальными весоростовыми параметрами тела при рождении (группа 2). Обнаружено, что низкорослыми взрослыми (SDS роста <-2) в 1-й группе стали 13,6% по сравнению с 1,7% — во 2-й [37].

Существует положительная корреляция между выраженностью постнатального ростового скачка, весоростовыми показателями при рождении, с одной стороны, и целевым ростом — с другой [3]. В случае рождения с низкой длиной тела риск стать низкорослым взрослым в 7 раз, при рождении с малой массой — в 5 раз выше по сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела [3]. Помимо этого, у детей с ЗВУР важнейшими прогностическими факторами достижения неудовлетворительного конечного роста являются низкие весоростовые показатели на момент начала

пубертата [3, 32, 35]. Влияние генетического потенциала также существенно: риск стать низкорослым совершеннолетним значительно возрастает при наличии низкорослых родителей [3].

В России конечный рост низкорослых детей с ЗВУР значительно меньше их генетически прогнозируемого и составляет у мальчиков $158,0 \pm 3,9$ см (медиана SDS -2,5 [-4,7÷-1,3]) против $174,0 \pm 4,6$ см (медиана SDS -0,1 [-1,5÷1,1]); у девочек — $143,1 \pm 4,7$ см (медиана SDS -3,0 [-4,6÷-2,3]) против $159,4 \pm 5,9$ см (медиана SDS -0,3 [-2,7÷1,7]) соответственно [38]. Таким образом, мальчики не дорастают до роста своих биологических родителей в среднем на $16,0 \pm 4,3$ см, девочки — на $16,4 \pm 5,0$ см, дельта SDS вне зависимости от гендерной принадлежности составляет 2,5.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС НИЗКОРОСЛЫХ ДЕТЕЙ С ЗВУР

Патофизиология неадекватного постнатального ускорения роста у низкорослых детей с ЗВУР изучена крайне недостаточно, кроме того, она может быть различной, поскольку группа низкорослых детей с ЗВУР сама по себе гетерогенна. Предполагается, что основой низкой амплитуды ростового скачка у детей с ЗВУР являются нарушения активности СТГ, ИФР1 и инсулина [32, 39, 40], которые, как полагают, могут иметь до 60% низкорослых детей с ЗВУР [39].

Для некоторых низкорослых детей с ЗВУР характерны низкие стимулированные уровни СТГ или низкая спонтанная секреция СТГ при сниженных концентрациях ИФР1 и ИФРСБЗ, что свидетельствует о наличии дефицита СТГ; другие имеют нормальную максимально стимулированную концентрацию СТГ, но сниженные уровни ИФР1 и ИФРСБЗ, что предполагает наличие сниженной чувствительности к СТГ [39]. Рассматривается и вероятность сниженной чувствительности к ИФР1, о чем говорят наблюдаемые в ряде случаев высоко-нормальные концентрации СТГ и ИФР1 [39]. Не исключена и возможность сочетания вышеописанных повреждений [38, 41]. Различные аномалии СТГ-ИФР-оси, вероятно, являются отражением различных причин задержки внутриутробного роста.

ОСОБЕННОСТИ НИЗКОРОСЛЫХ ДЕТЕЙ С ЗВУР

Дефицит массы тела, являющийся типичной особенностью низкорослых детей с ЗВУР допубертатного возраста [38, 42], может быть следствием проблем питания, вызванных резко сниженным аппетитом в первые годы жизни [38].

Степень костного созревания, отрицательно коррелируя с ростовым потенциалом, имеет крайне важное значение в прогнозировании конечного роста. У низкорослых детей с ЗВУР младшего возраста скорость костного созревания, как правило, замедлена, а отставание от хронологического возраста может достигать 3–4 лет. По мере взросления ребенка наблюдаются спонтанная прогрессия костного возраста и нивелирование его отставания к моменту начала полового развития, при этом задержка в росте сохраняется [38, 43].

ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ НИЗКОРОСЛЫХ ДЕТЕЙ С ЗВУР

Некоторые авторы свидетельствуют о том, что большинство низкорослых детей с ЗВУР вступают в период полового развития в нормальные для общей популяции сроки [44]. Другие отмечают у данной категории детей склонность к ускоренному половому развитию, уменьшению его продолжительности, снижению амплитуды пубертатного ростового скачка или его отсутствию [32], что способствует достижению неудовлетворительного конечного роста [32, 38, 45]. Вместе с тем изменения времени начала пубертата у детей с ЗВУР, вероятно, обусловлены не только самим фактом рождения с низкими параметрами тела, но и другими, включая этническую принадлежность, особенности питания.

Метаанализ 20 исследований выявил более раннее начало полового развития у детей с ЗВУР, особенно лиц женского пола: более раннее наступление менархе [46]. С другой стороны, показано, что наступление преждевременного адренархе более характерно для детей с выраженными постнатальными темпами роста и набора массы тела [43, 47].

РИСК РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ЗВУР

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что люди с ЗВУР в зрелые годы жизни имеют повышенный риск развития метаболического синдрома. На сегодняшний день большинством авторов признается факт, что такая ассоциация в большей степени характерна для тех, у кого в постнатальном периоде наблюдалась быстрая прибавка массы тела [48]. Показано, что низкие весоростовые показатели при рождении являются независимым фактором повышенного риска развития инсулиновой резистентности во второй половине жизни человека [35]. Маловесные дети имеют более высокие концентрации инсулина натощак и сниженную чувствительность к инсулину по сравнению с низкорослыми сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела [40]. Вместе с тем все больше данных свидетельствуют о том, что развитие инсулиновой резистентности у маловесных детей связано не столько с фактом ЗВУР, сколько с избыточным весом/ожирением: дети с быстрым нарастанием массы тела демонстрируют низкую чувствительность к инсулину, при этом развитие инсулиновой резистентности не связано с выраженностью постнатального ускорения в росте [49].

Несмотря на множество опубликованных работ, на сегодняшний день нет убедительных доказательств наличия у детей с ЗВУР по сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела, более высокой частоты встречаемости сахарного диабета 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе, дислипидемии или артериальной гипертензии [50]. Метаболический синдром, повышенный риск развития которого отмечается у лиц, имевших ЗВУР в анамнезе, как правило, дебютирует в зрелые годы (в возрасте старше 22 лет). У детей, родившихся МОГВ, как и в общей популяции, быстрый набор массы тела, избыточная масса тела или ожирение, вероятно, являются главными определяющими факторами будущих метаболических проблем. Помимо этого, любой риск развития метаболических нарушений,

связанный с ЗВУР, может быть усилен присутствием других факторов риска, таких как отягощенная наследственность, этническая принадлежность и др. [51, 52].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С ЗВУР

По сравнению со сверстниками, родившимися с нормальными параметрами тела, дети с ЗВУР отличаются более высоким уровнем поведенческих проблем и дефицита внимания, более низким уровнем достижений, знаний и навыков [53]. Факт рождения с низкой длиной и/или массой тела ассоциирован с повышенным риском субнормального интеллектуального, психологического развития и гиперактивности, приводящим к более скромным школьным достижениям. Риск возникновения психосоциальных проблем выше у детей, не имевших спонтанного ростового скачка в раннем детстве, что, безусловно, вызвано негативным вкладом низкорослости.

В настоящее время ведется полемика о роли метаболизма глюкозы, инсулина, ИФР1 и -2 на развитие центральной нервной системы и когнитивную функцию ребенка [54]. Помимо этого, такие факторы риска возникновения ЗВУР, как неадекватное питание, вредные привычки матери, влияют на плод, вероятно, снижая концентрацию глюкозы в головном мозге и воздействуя на функцию ИФР [55], что теоретически может объяснить связь между изменениями когнитивной функции и малыши размерами тела при рождении.

В современном мире существует негативное отношение к низкорослым людям. Имея, помимо отставания в росте, значительный дефицит массы тела, низкорослые дети с ЗВУР отличаются от сверстников сниженной самооценкой, что зачастую является причиной появления чувства неуверенности, излишней ранимости и невысокого социального положения в обществе. Длительное наблюдение за взрослыми людьми с ЗВУР в анамнезе не выявило различий по уровню занятости и семейного положения по сравнению с людьми, родившимися с нормальными параметрами тела, тем не менее, они занимают более низкие профессиональные позиции и имеют значительно меньший материальный доход [56].

ТЕРАПИЯ СОМАТРОПИНОМ У НИЗКОРОСЛЫХ ДЕТЕЙ С ЗВУР

Первые попытки лечения низкорослых детей с ЗВУР были предприняты почти 40 лет назад. Официальное одобрение Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA, Food and Drug Administration) применения соматропина при низкорослости, обусловленной ЗВУР, относится к 2001 г., чуть позднее — в 2003 г. решение об одобрении вынесло Европейское агентство оценки лекарственных препаратов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) (табл. 1).

Широкий спектр изменений оси СТГ-ИФР1, указывающий, вероятно, на разнородность механизмов низкорослости у детей с ЗВУР [38, 57], не прогнозирует сценарий динамики роста в детстве, в связи с чем было высказано предположение о том, что экзогенное введение соматропина у таких детей способно индуцировать ростовой скачок посредством преодоления вероятно имеющейся/ихся резистентности/ей внутри системы СТГ-ИФР.

Таблица 1. Одобренные показания для применения соматропина у низкорослых детей с ЗВУР

Показатели на момент начала терапии	FDA 2001	EMA 2003
Минимальный хронологический возраст, годы	2	4
SDS роста	Не определено	-2,5 SD
Скорость роста	Отсутствие ростового скачка	<0 SD для соответствующего возраста
SDS роста относительно SDS среднеродительского роста	Не определен	SDS роста более чем на 1 SD ниже SDS среднеродительского роста
Доза соматропина, мкг/кг/день	70	35

Ростовой ответ на терапию соматропином у низкорослых детей с ЗВУР может быть схож с ответом детей как с дефицитом гормона роста (ДГР), так и без него [58, 59], в связи с чем терапия соматропином у данных детей может рассматриваться вне зависимости от СТГ-статуса, определяемого посредством проведения СТГ-стимуляционных тестов.

Целями лечения детей с ЗВУР гормоном роста (ГР), как и лечения детей с иными вариантами низкорослости, являются нормализация роста, поддержание нормальных темпов роста в детстве и достижение конечного роста в пределах нормальных популяционных значений.

Оптимальные сроки начала терапии соматропином. Вопрос о начале лечения ГР у низкорослых детей с ЗВУР может рассматриваться исключительно после истечения времени развития спонтанного постнатального ускорения в росте, обычно после 2–3-летнего возраста, у глубоко недоношенных детей — возможно, и в более поздние сроки [60]. Как и при ДГР, эффективность терапии напрямую зависит от ее длительности [61].

Результаты многолетнего применения ГР. Одно из первых крупных многоцентровых рандомизированных исследований длительного применения ГР было проведено в 1990 годы. Под наблюдением находились 79 низкорослых детей с ЗВУР допубертатного возраста [59]. Пациенты (мужского пола в возрасте 3–11 лет, женского — 3–9 лет) с и без нарушений в системе СТГ-ИФР были рандомизированы в одну из двух дозовых групп (0,033 или 0,067 мг/кг/сут). Критериями включения были: рост при рождении <3‰ (SDS <-1,88) для соответствующего срока гестации и недостаточный постнатальный ростовой скачок (рост <3‰ в течение первых 2 лет жизни и позднее, скорость роста <50‰ для соответствующего хронологического возраста (ХВ). Все дети имели допубертатный статус. Терапия соматропином была непрерывной и длилась до достижения конечного или околочечного роста (скорость роста <0,5–2 см за 6 мес). Исходно по антропометрическим показателям группы различий не имели, контроля без лечения в исследовании не было [59]. Средний SDS роста при рождении составил -3,65, что оказалось значительно ниже требуемого значения (<-1,88). Несмотря на критерий включения (SDS роста <1,88 для соответствующего ХВ и пола), дети имели выраженное отстава-

ние в росте: SDS роста на момент включения: -3,0. ДГР не входил в критерии исключения, тем не менее максимальное стимулированное значение СТГ <10,0 нг/мл было получено у 27 (34%) из 79 детей.

За 5 лет терапии SDS роста значительно увеличился по сравнению с базальным значением, практически каждый леченый ребенок достиг роста в пределах здоровой детской популяции, средний SDS роста в обеих группах стал соответствовать диапазону SDS средне-родительского роста [59]. Дозозависимый эффект терапии наблюдался только у допубертатных детей, что продемонстрировало крайнюю важность раннего начала лечения [62–64].

Проведя эпизодический анализ результатов 6-летней терапии соматропином 4 рандомизированных многоцентровых исследований, de Zegher F. с коллегами продемонстрировали большой ростовой эффект ГР при применении больших доз: увеличение SDS роста от -3,4 до -0,6 при дозе 0,033 мг/кг/сут; от -4,0 до -0,3 — при 0,067 мг/кг/сут [65]. Различий в ростовом ответе между детьми, имевшими и не имевшими ДГР, получено не было [64, 66], что свидетельствует у детей с ЗВУР об отсутствии ассоциации между ростовым ответом и уровнями стимулированного в ходе провокационных тестов СТГ. В более поздних исследованиях получены более скромные результаты, но и они подтвердили эффективность лечения ГР у низкорослых детей с ЗВУР. Так, в опубликованном многоцентровом японском исследовании (2009–2018) за 4,29 года терапии соматропином удалось увеличить SDS роста от -2,03±0,77 до +0,85±0,72 [62].

Таким образом, доза соматропина является важнейшим предиктором эффективности ростового ответа, особенно в течение первого года лечения [67], однако при его длительном применении дозозависимый эффект становится не столь существенным [38, 68].

Конечный рост при длительном применении гормона роста у детей с ЗВУР. Результатом длительного применения ГР явилась нормализация конечного роста у большинства низкорослых детей с ЗВУР [68]. Показано, что длительная терапия соматропином приводит к достижению конечного роста в пределах нормальных популяционных значений (>-2 SD) у 85% детей и в пределах генетически прогнозируемых значений — у 98%. SDS конечного роста в среднем составил в группе 1 -1,1±0,7 и в группе 2 — -0,9±0,8, в обеих группах наблюдалось значительное улучшение SDS роста по сравнению

с исходными значениями, при этом достоверных различий по SDS конечного роста между группами получено не было, что свидетельствовало об эффективности обеих доз соматропина у большинства детей. SDS конечного роста в контрольной группе, не получавшей лечения (N=29, на момент начала исследования различий между контрольной и дозовыми группами не было), составил $-2,3 \pm 0,7$ и был достоверно ниже, чем в группах на лечении [68].

Эпидемиологический анализ 4 рандомизированных многоцентровых исследований длительного, в течение 6 лет, применения соматропина показал среднее увеличение роста на $2,0$ SD при дозе соматропина $0,033$ мг/кг/сут и на $2,7$ SD — при дозе $0,067$ мг/кг/сут [65]. Данные о конечном росте на фоне длительной терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР до сих пор остаются крайне ограниченными. Опубликованные результаты влияния терапии ГР на конечный рост у данной когорты детей суммированы в таблице 2.

Невысокая эффективность терапии ГР в некоторых исследованиях обусловлена небольшой длительностью терапии, перерывами в лечении либо низкими дозами соматропина.

Данные, полученные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, свидетельствуют о том, что при условии рано начатого, непрерывного, длительного (до достижения конечного роста, средняя продолжительность терапии $7,6 \pm 2,0$ года) лечения ГР, конечный рост у мальчиков составляет $167,6 \pm 4,5$ см (SDS конечного роста: $0,7 \pm 0,3$), у девочек — $156,0 \pm 4,1$ см (SDS конечного роста: $1,0 \pm 0,4$), что значительно выше роста детей с ЗВУР без лечения: $158,0 \pm 3,9$ см (SDS: $-2,5 \pm 0,6$) и $143,1 \pm 4,7$ см (SDS: $-3,2 \pm 0,8$) соответственно [38]. За время лечения Δ между конечным и средне-родительским ростом удалось значительно сократить: до $5,2 \pm 1,5$ см (SDS: $0,8 \pm 0,3$) у мальчиков и до $6,2 \pm 2,1$ см (SDS: $1,0 \pm 0,4$) у девочек (исходно они составляли $16,0 \pm 4,3$ см (SDS: $2,4 \pm 0,7$) и $16,4 \pm 5,0$ см (SDS: $2,8 \pm 1,0$) соответственно). В контрольной группе, не получавшей лечения, уменьшения Δ между конечным достигнутым ростом и средне-родительским за аналогичное время наблюдения не произошло.

Успешность терапии соматропином зависит от ее продолжительности в допубертатном возрасте. Проде-

монстрировано, что Δ SDS роста у детей, получавших ГР более 2 лет до начала полового развития, составила $1,7$ (12 см) по сравнению с $0,9$ (6 см) у тех, кто до пубертата лечился менее 2 лет [62, 71]. Множественный регрессионный анализ показал значительно меньшую эффективность лечения ГР у пубертатных (на момент начала лечения) детей, лиц женского пола, а также детей, которые на момент исследования имели меньшую массу тела [73]. Выявлена положительная корреляция между SDS роста на момент начала лечения и SDS конечного роста [38, 73].

ПРЕДИКТОРЫ РОСТОВОГО ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ГОРМОНОМ РОСТА

К несомненным факторам, определяющим величину ростового ответа на терапию ГР, относятся: ХВ на момент начала терапии [38, 59, 65, 67], доза соматропина [38, 64, 65, 74], а также индивидуальный (относительно средне-родительского) дефицит роста [75].

По данным ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, эффективность терапии соматропином у низкорослых детей с ЗВУР положительно коррелирует с ростом биологических родителей, дозой соматропина и продолжительностью лечения; отрицательно — с хронологическим и костным возрастом на момент начала лечения, ХВ на момент начала пубертата [38].

Гормональные факторы. С скромными результатами лечения ГР низкорослых детей с ЗВУР, полученные в ряде исследований [65, 75–77], послужили поводом для некоторых сомнений относительно ее эффективности у данной группы пациентов. Причина гетерогенного ростового эффекта до сих пор остается неясной [78]. Некоторыми авторами выдвинуто предположение о связи ростового ответа на соматропин с исходным уровнем ИФР1 [79] или спонтанными концентрациями ночного профиля СТГ, другими авторами связь исходных концентраций СТГ, ИФР1 и ИФРСБ3 с эффективностью лечения ГР не подерживается [80].

Данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России свидетельствуют об отсутствии влияния на конечный рост значений СТГ на стимуляционной пробе и уровня ИФР1 на момент начала терапии [38].

Таблица 2. Результаты конечного роста низкорослых детей с ЗВУР на фоне длительной терапии гормоном роста

	N	Доза гормона роста, мг/кг/сут	Возраст на момент начала терапии, годы	SDS роста на момент начала терапии	SDS конечного роста
Coutant R., et al., 1998 [69]	70	0,020	$10,7 \pm 2,5$	$-2,9 \pm 0,8$	$-2,0 \pm 0,7$
Zucchini S., et al., 2001 [70]	29	0,032	$10,9 \pm 0,4$	$-2,3 \pm 0,1$	$-1,7 \pm 0,2$
Van Pareren Y., et al., 2003 [68]	54	0,033 или 0,067	$8,1 \pm 1,9$	$-3,0 \pm 0,7$	$-1,1 \pm 0,7$ - $0,9 \pm 0,8$
Dahlgren J., et al., 2005 [71]	77	0,033	$10,7 \pm 2,5$	$-2,8 \pm 0,7$	$-1,2 \pm 0,7$
Rosilio M., et al., 2005 [72]	35	0,067	$9,6 \pm 0,9$	$-2,6 \pm 0,5$	$-2,0 \pm 0,8$
Tanaka T., et al., 2015 [44]	11	0,033/0,067	7,2 (м) 5,5 (ж)	-3,5 -3,5	-1,9 -1,7
Thomas M., et al., 2018 [73]	47	$0,042 \pm 8,4$	$10,1 \pm 2,8$	$-3,2 \pm 0,6$	$-2,1 \pm 1,0$
Horikawa R., et al., 2020 [62]	32	$0,248 \pm 0,068$ (1-й год) $0,061 \pm 0,071$ (2–7-й год)	$10,8 \pm 2,1$	$-2,9 \pm 0,4$	$-2,0 \pm 0,8$

Вероятность существования широкого спектра повреждений соматотропной оси у низкорослых детей с ЗВУР может объяснить гетерогенность ростового ответа на терапию ГР и необходимость индивидуального подхода к лечению этой категории детей.

СКЕЛЕТНОЕ СОЗРЕВАНИЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА

Процессы линейного роста и костного созревания у детей тесно взаимосвязаны. Ускорение костного созревания может ограничить ростовой потенциал ребенка. Ранее было продемонстрировано ускорение костного созревания при лечении большими дозами ГР детей с идиопатической низкорослостью, в связи с чем вопрос о скорости костного созревания у детей с ЗВУР, получающих терапию соматропином, является крайне актуальным.

В нескольких исследованиях было показано, что у низкорослых детей с ЗВУР на фоне лечения ГР отсутствует ускорение костного созревания, скорость костного созревания в различных дозовых группах схожа [62, 64, 65, 81]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют в пользу того, что у низкорослых детей с ЗВУР терапия ГР не влияет на темпы естественного костного созревания [44, 65]. Данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России свидетельствуют о наличии ускорения костного созревания на фоне терапии ГР, темпы которого пропорциональны величине ускорения в росте: соотношение КВ/ХВ достоверно коррелирует с динамикой роста [38].

На фоне ростоestimлирующей терапии ГР у низкорослых детей с ЗВУР наблюдается более раннее начало полового развития, у девочек — более раннее наступление менархе по сравнению с пациентами группы контроля, не получавшими лечения. Эффект носит дозозависимый характер. Ускоряя начало пубертата у данной когорты детей, терапия соматропином не влияет на продолжительность полового развития [38].

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА

Хорошо известно, что ГР, являясь контринсулярным гормоном, может влиять на углеводный обмен, индуцируя инсулиновую резистентность.

На фоне терапии соматропином отмечается увеличение уровней глюкозы и гликированного гемоглобина, при этом их значения остаются в пределах нормы. Помимо этого, на фоне лечения соматропином наблюдается увеличение концентраций инсулина натощак, изменение уровней индексов: повышение НОМА-IR, снижение Саго и QUICKI, свидетельствующих о повышении инсулинорезистентности [79, 82, 83]. Нежелательное влияние ГР на углеводный обмен, встречающееся у низкорослых детей с ЗВУР, большинством исследователей признается как обратимое, после прекращения терапии соматропином показатели возвращаются к исходным значениям [62, 66, 79].

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА

На сегодняшний день в литературе имеются единичные свидетельства того, что большая масса тела при рождении является независимым фактором риска неоплазий в частности — рака молочной железы [84]. Данных о влиянии низкой массы тела на риск развития неоплазий, в настоящее время нет. Каждый факт появления онкологического заболевания на фоне применения гормона роста тщательным образом отслеживается. За все время применения терапии ГР не было получено достоверных данных об увеличении онкорисков у низкорослых детей с ЗВУР, тем не менее данный вопрос остается недостаточно изученным и крайне актуальным, в связи с чем требует дальнейших наблюдений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111(6):1253–1261. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1253>
2. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):804–810. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>
3. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5):733–739. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199511000-00017>
4. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013;1(1):e26–e36. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70006-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70006-8)
5. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2013;162(3):S81–S89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.057>
6. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-up growth in full-term small for gestational age infants: A systematic review. *Adv Nutr*. 2019;10(1):104–111. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy091>
7. Chrestani MA, Santos IS, Horta BL, et al. Associated factors for accelerated growth in childhood: A systematic review. *Matern Child Health J*. 2013;17(3):512–519. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1025-8>
8. Katz J, Wu LA, Mullany LC, et al. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. *PLoS One*. 2014;9(3):e92074. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092074>

9. de Onis M. Update on the implementation of the WHO child growth standards. *PLoS ONE*. Vol 9. ; 2013:75-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000342550>
10. Villar J, Cheikh IL, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st project. *Lancet*. 2014;384(9946):857-868. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
11. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // *Российский педиатрический журнал*. — 2000. — №4. — С. 50-52 [Logvinova II, Emelyanova AS. Risk factors for the birth of low-weight children, the structure of morbidity, mortality. *Russian Pediatric Journal*. 2000;4:50-52. (In Russ.)].
12. Ross MG, Editor C, Smith C, et al. Fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. [cited Sep 15, 2020]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>
13. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
14. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. Archives of disease in childhood. *Fetal and neonatal edition* [Internet]. 2002;86(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721347/pdf/v086p000F4.pdf>
15. Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):851-894. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00083>
16. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, de Stavola BL, et al. Antenatal blood pressure for prediction of pre-eclampsia, preterm birth, and small for gestational age babies: development and validation in two general population cohorts. *BMJ*. 2015;351(17-5):h5948-h5948. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5948>
17. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004;4(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-17>
18. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Impairment in Pregnancies Complicated by Severe Fetal Growth Restriction. *Hypertension*. 2012;60(2):437-443. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194159>
19. Ahluwalia IB, Merritt R, Beck LF, Rogers M. Multiple lifestyle and psychosocial risk and delivery of small for gestational age infants. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(5):649-656. doi: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01324-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01324-2)
20. Anderson NH, Sadler LC, Stewart AW, et al. Independent risk factors for infants who are small for gestational age by customised birthweight centiles in a multi-ethnic New Zealand population. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2013;53(2):136-142. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12016>
21. Zhang X, Cnattingius S, Platt RW, et al. Are babies born to short, primiparous, or thin mothers "Normally" or "Abnormally" small? *J Pediatr*. 2007;150(6):603-607.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.01.048>
22. Woods K, Camacho-Hübner C, Barter D, et al. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr*. 1997;86(S423):39-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18367.x>
23. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S745-S761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
24. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;49(2):79-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.004>
25. Woods K, Camacho-Hübner C, Barter D, et al. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr*. 1997;86(S423):39-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18367.x>
26. David RJ, Collins JW. Differing Birth Weight among Infants of U.S.-Born Blacks, African-Born Blacks, and U.S.-Born Whites. *N Engl J Med*. 1997;337(17):1209-1214. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199710233371706>
27. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулиноподобного фактора при синдроме задержки развития плода // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2009. — Т. 8. — №5. — С. 5-9. [Strizhakov AN, Timokhina EV, Tarabrina TV. Clinical significance of insulin-like factor in fetal development delay syndrome. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2009;8(5):5-9 (in Russ.)].
28. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: the role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1047-1050. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.4.7714063>
29. Gluckman PD, Harding JE. The Physiology and Pathophysiology of Intrauterine Growth Retardation. *Horm Res*. 1997;48(1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1159/000191257>
30. Yang SW, Yu JS. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight. *Pediatr Int*. 2000;42(1):31-36. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01167.x>
31. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, et al. Ontogeny of Leptin in Human Fetuses and Newborns: Effect of Intrauterine Growth Retardation on Serum Leptin Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1243-1246. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4731>
32. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children Born Small-for-Gestational Age: Postnatal Growth and Hormonal Status. *Horm Res Paediatr*. 1998;49(S2):7-13. doi: <https://doi.org/10.1159/000053080>
33. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219-251. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0039>
34. Ong K, Dunger D. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(S3):U131-U139. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u131>
35. Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-up growth in full-term small for gestational age infants: a systematic review. *Adv Nut*. 2019;10(1):104-111. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy091>
36. Бурлуцкая А.В., Шадрин С.А., Статова А.В. Физическое развитие детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т. 43. — №15. — С. 20-24. [Burlutskaia AV, Shadrin SA, Statova AV. Physical development of children born with developmental delay in utero. *Effective pharmacotherapy*. 2019;43(15):20-24 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-43-20-24>
37. Leger J, Limoni C, Collin D, et al. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatric research*. 1998;43(6):808-812. doi: [10.1203/00006450-199806000-00015](https://doi.org/10.1203/00006450-199806000-00015)
38. Нагаева Е.В. Рост, гормональный и метаболический статус у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в разные возрастные периоды: Дис. ... д-ра мед. наук — М.; 2021. 44 с. [Nagaeva EV. Growth, hormonal and metabolic status in children born with intrauterine developmental delay at different age periods. [dissertation]. Moscow; 2021. 44 p. (In Russ.)].
39. Waal WJ, Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(5):621-630. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb01828.x>
40. Woods KA, Van Helvoirt M, Ong KKL, et al. The Somatotrophic Axis in Short Children Born Small for Gestational Age: Relation to Insulin Resistance. *Pediatr Res*. 2002;51(1):76-80. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200201000-00014>
41. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth Factors and Intrauterine Growth Retardation. II. Serum Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor (IGF) I, and IGF-Binding Protein 3 Levels in Children with Intrauterine Growth Retardation. *Pediatr Res*. 1996;40(1):101-107. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199607000-00018>
42. Arends NJT, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, et al. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(1):44-50. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x>
43. Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, et al. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(2):91-97. doi: <https://doi.org/10.1080/gye.15.2.91.97>

44. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(1):15-25. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.24.15>
45. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(2):69-77. doi: <https://doi.org/10.1159/000353759>
46. Deng X, Li W, Luo Y, et al. Association between Small Fetuses and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(11):1377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph14111377>
47. Neville KA. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(3):258-261. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.2004.053959>
48. Milovanovic I, Njuieyoun F, Deghmoun S, et al. SGA Children with Moderate Catch-Up Growth Are Showing the Impaired Insulin Secretion at the Age of 4. *PLoS One*. 2014;9(6):e100337. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100337>
49. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ*. 1996;312(7028):406-410. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7028.406>
50. Crispi F, Crovetto F, Gratacos E. Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function. *Early Hum Dev*. 2018;126(7028):23-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.013>
51. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2007;165(8):849-857. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk071>
52. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010;53(5):907-913. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1650-y>
53. van Wassenae A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;2(3):372-377.
54. Baud O, Berkane N. Hormonal changes associated with intra-uterine growth restriction: impact on the developing brain and future neurodevelopment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00179>
55. Singh SP, Ehmann S, Snyder AK. Ethanol-induced changes in insulin-like growth factors and IGF gene expression in the fetal brain. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1996;212(4):349-354. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-212-44025>
56. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age. *JAMA*. 2000;283(5):625. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.283.5.625>
57. Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born Small for Gestational Age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in sga with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2699-2705. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021882>
58. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to gh in gh-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):90-98. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8150>
59. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3064-3070. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.5942>
60. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315(7104):341-347. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7104.341>
61. Carel J-C, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J-L. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1587-1593. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021123>
62. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, et al. The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(4):159-171. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.29.159>
63. Houk CP, Lee PA. Early diagnosis and treatment referral of children born small for gestational age without catch-up growth are critical for optimal growth outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/1687-9856-2012-11>
64. Sas TCJ, Gerver W-JM, De Bruin R, et al. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(6):675-681. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01155.x>
65. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth Hormone Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age: Growth Responses with Continuous and Discontinuous Regimens Over 6 Years 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2816-2821. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6719>
66. de Zegher F, Francois I, van Helvoirt M, et al. Growth Hormone Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(6):233-237. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00057-5](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00057-5)
67. Ranke MB, Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2009;19(1):1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gth.2008.08.001>
68. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Adult Height after Long-Term, Continuous Growth Hormone (GH) Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age: Results of a Randomized, Double-Blind, Dose-Response GH Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3584-3590. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021172>
69. Coutant R, Carel J-C, Letrait M, et al. Short Stature Associated with Intrauterine Growth Retardation: Final Height of Untreated and Growth Hormone-Treated Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1070-1074. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4750>
70. Zucchini S, Cacciari E, Balsamo A, et al. Adult height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. *Arch Dis Child*. 2001;84(4):340-343. doi: <https://doi.org/10.1136/ad.84.4.340>
71. Dahlgren J, Wikland KA. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005;57(2):216-222. doi: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148716.71231.81>
72. Rosilio M, Carel J-C, Ecosse E, Chaussain J-L. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(6):835-843. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01916>
73. Thomas M, Beckers D, Brachet C, et al. Adult Height after Growth Hormone Treatment at Pubertal Onset in Short Adolescents Born Small for Gestational Age: Results from a Belgian Registry-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018(6):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6421243>
74. Ranke MB, Lindberg A. Prediction models for short children born small for gestational age (SGA) covering the total growth phase. Analyses based on data from KIGS (Pfizer International Growth Database). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011;11(1):38. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-11-38>
75. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, et al. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):511-517. doi: <https://doi.org/10.1080/08035259850158209>
76. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):411-418. doi: <https://doi.org/10.1159/000334152>
77. Agut T, León M, Rebollo M, et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-177>
78. van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, et al. ACAN gene mutations in short children born sga and response to growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1458-1467. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2941>
79. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, et al. High-dose growth hormone (gh) treatment in non-gh-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment gh secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):148-148. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8293>

80. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. serum growth hormone, Insulin-Like Growth Factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1996;40(1):101-107. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199607000-00018>
81. Moon J-E, Ko CW. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature. *Int J Endocrinol.* 2019;2019(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8454303>
82. Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *J Pediatr.* 2003;142(2):113-116. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.8>
83. Sas T, Mulder P, Aanstoot HJ, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(2):243-251. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01178.x>
84. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TIA. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(s2):569-575. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00698.x>

Рукопись получена: 16.10.2022. Одобрена к публикации: 23.10.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [**Elena V. Nagaeva**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.ev@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Нагаева Е.В. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития. Клинические и гормонально-метаболические особенности, возможности ростоestimлирующей терапии // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13178>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nagaeva EV. Short stature due to intrauterine growth retardation. Clinical and hormonal-metabolic features, possibilities of growth-stimulating therapy. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13178>

БОЛЕЗНИ ГИПОФИЗА И COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© У.В. Буйваленко*, М.А. Перепелова, Р.А. Золотарева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

С момента своего первого появления в декабре 2019 г. в Китае, в провинции Ухань, вирус тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) быстро распространился по всему миру, вызвав беспрецедентную пандемию. На момент написания статьи заболевание перенесли более 400 млн человек, умерли почти 6 млн жителей Земли.

SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, получает клеточный доступ через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который связан с трансмембранным белком сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). У людей мРНК АПФ2 экспрессируется в нескольких эндокринных железах, включая гипофиз, поджелудочную железу, щитовидную железу, яичники и яички. Важно отметить, что мРНК TMPRSS2 также экспрессируется в гипофизе, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках и яичках. Таким образом, эндокринная система обладает не только рецептором АПФ2, но и белком TMPRSS2, необходимым для доступа вириона SARS-CoV-2 к клеткам, что делает эндокринную систему особенно уязвимой как для разрушения, так и для изменения функции из-за COVID-19. Уже первые месяцы жизни с COVID-19 показали, что основными факторами риска тяжелого течения являются сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, и фатальные исходы существенно чаще регистрируют у лиц, имеющих переломы тел позвонков. Важно заметить, что подобное сочетание патологических состояний закономерно выявляется у лиц с эндогенным и экзогенным гиперкортицизмом, которые также сопровождаются иммунодефицитными состояниями.

В настоящем обзоре мы представляем современные сведения о течении COVID-19 у пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, а также обсуждаем варианты лечения эндокринопатий при COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; гипофиз.

PITUITARY AND COVID-19: REVIEW

© Uliana V. Buyvalenko*, Margarita A. Perepelova, Radmila A. Zolotareva, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has rapidly spread around the world since was first scientifically described in December 2019. At present approximately 400 million people have suffered from the disease, almost 6 million people have died.

SARS-CoV-2 uses the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the serine protease TMPRSS2 for S protein priming. ACE2 and TMPRSS2 are expressed in several endocrine glands, including the pituitary, pancreas, thyroid, ovaries, and testes. Thus, the endocrine glands may be a direct target for SARS-CoV-2. The main risk factors for severity of the COVID-19 are obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), vertebral fractures, which potentially predisposes patients to a severe course of COVID-19.

In this review, we present current data on the course of COVID-19 in patients with hypothalamic-pituitary diseases, and also discuss treatment for endocrinopathies during to COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; pituitary; endocrine.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Обзор литературы проводился с использованием ключевых слов COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, Pituitary, Endocrine в базах данных: PubMed, Google Scholar и MedARXiv. Дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Были включены статьи, написанные на английском и русском языках. Последний поиск литературы осуществлялся 13 февраля 2022 г. По прошествии 2 лет в результате поиска с использованием данных ключевых слов в базе данных PubMed можно найти более 140 статей.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной новым коронавирусом (SARS-CoV-2). 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 [1]. Согласно секвенированию генома, SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом того же подрода, что и SARS-CoV, с которым он имеет примерно 80% идентичных последовательностей [2]. Судя по сходству последовательностей РНК, вполне вероятно, что данные предыдущих

сообщений о пациентах с инфекцией SARS можно частично экстраполировать на пациентов с SARS-CoV-2. Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), аналогично SARS-CoV [2]. Мишенями SARS-CoV-2 являются дыхательные пути и многие другие органы: желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кожа, эндокринные железы, опорно-двигательный аппарат, центральная нервная и сердечно-сосудистая системы. Эпидемиологические данные первых случаев госпитализации пациентов с COVID-19 показали, что COVID-19 чаще поражает пожилых мужчин с хроническими сопутствующими заболеваниями, в основном метаболическими, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными [3].

Факторами риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и летального исхода являются ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые и почечные заболевания [4].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ, однако в некоторых случаях симптомы могут отсутствовать [5, 6].

Гипоталамо-гипофизарная ось (ГГО) играет важную роль в воспалительных или стрессовых реакциях при вирусных инфекциях. Воздействие на функцию ГГО может быть результатом прямого или косвенного повреждения. Прямое повреждение может быть связано с опосредованной рецептором АПФ2 инфекцией нервных клеток SARS-CoV-2, вызывающей отек и некроз клеток [7]. Непрямое воздействие опосредовано цитокинами: интерлейкины (ИЛ), ИЛ-1, -6, и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО) и впоследствии повышают уровень кортизола в сыворотке [8]. Также воспаление может привести к поражению гипофиза и гипоталамуса, вызывая гипофизит при SARS-CoV-2 [9].

Несмотря на изученные патофизиологические механизмы взаимодействия организма человека и вируса SARS-CoV-2, недостаточно данных для создания клинических рекомендаций для ведения пациентов с нейроэндокринными заболеваниями. Необходимо на клинических примерах оценить возможность комбинации противовирусной терапии с медикаментозным лечением по поводу основного заболевания, выявить показания/противопоказания при выборе хирургической тактики лечения, определить тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде и пр., чему и посвящен настоящий систематический обзор литературы.

ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) — заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции гипоталамических нейрогормонов, а также одного или более гипофизарных гормонов. У пациентов с гипопитуитаризмом могут наблюдаться вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, дефицит гормона роста, ожирение, несахарный диабет, что влияет на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Интересно, что COVID-19 также может являться одной из причин возникновения гипопитуитаризма, провоцируя развитие апоплексии гипофиза — редкого синдрома, характери-

зующегося кровоизлиянием, чаще в опухоль гипофиза, признаками резко нарастающей внутричерепной гипертензии, нарушением зрения. Кроме того, гипофизиты могут быть характерным осложнением вирусной инфекции.

Alzahrani A. и соавт. сообщили о нарушении адrenaокортикального ответа при заболевании COVID-19. У 28 пациентов в утренние часы измеряли уровни кортизола, адrenaокортикотропного гормона (АКТГ) и дегидроэпиандростерона сульфата в плазме при поступлении в стационар и в течение госпитализации. Было выявлено нарушение адrenaокортикального ответа у значительного числа пациентов, уровни кортизола и АКТГ в плазме соответствовали центральной надпочечниковой недостаточности, что предполагает прямую связь между COVID-19 и нарушением функции ГГНО [10].

За время пандемии накопилось немало клинических описаний гипопитуитаризма в сочетании с COVID-19. Solorio-Pineda S. и соавт. сообщили о пациенте 27 лет с прогрессирующим снижением остроты зрения, связанным с симптомами респираторного заболевания и интенсивной головной болью. На КТ органов грудной клетки выявлен многодолевой инфильтрат с ретикулонодулярным рисунком, на КТ головного мозга — апоплексия в макроаденому гипофиза. Был подтвержден SARS-CoV-2 и начата респираторная поддержка, несмотря на которую пациент скончался вследствие легочных осложнений. Авторы задаются вопросом, была ли инфекция COVID-19 причиной гипофизарной апоплексии или это случайное событие. Однако очевидно, что вовлечение ЦНС при COVID-19 включает цереброваскулярные события из-за эндотелиальной дисфункции, при этом апоплексия гипофиза является необычным проявлением [11].

У другой больной, 74 лет, с выраженной головной болью, легкими симптомами респираторной инфекции, лабораторными данными гипофункции гипофиза при визуализации головного мозга выявлены МРТ-признаки аденомы гипофиза с кровоизлиянием. В течение 24 ч после обращения развилось острое ухудшение зрения, повторная визуализация показала развивающееся кровоизлияние и сдавление перекреста зрительных нервов. Пациентке успешно провели экстренную эндоскопическую эндоназальную трансфеноидальную аденомэктомию, несмотря на ее положительный тест на COVID-19, с принятием специальных интраоперационных мер предосторожности для снижения риска передачи SARS-CoV-2. В послеоперационном материале выявлены изменения, соответствующие апоплексической аденоме гипофиза, с пролиферативным индексом Ki-67 примерно от 1 до 2%. По результатам иммуногистохимического анализа (ИГХ) — положительное окрашивание на фолликулостимулирующий гормон, синаптофизин и GATA3 в жизнеспособных клетках. В послеоперационном периоде развились вторичная надпочечниковая недостаточность и гипотиреоз, вскоре пациентка выписана с улучшением на заместительной терапии. Авторы предположили, что SARS-CoV-2 может влиять на каскад свертывания крови, вызывая тромбоцитопению и дисфункцию тромбоцитов, а в сочетании с гиперстимуляцией гипофиза в условиях острой инфекции это потенциально может спровоцировать инфаркт гипофиза и/или кровоизлияние [12].

Kamel W. и соавт. сообщили о мужчине 55 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19, поступившем

с прогрессирующим снижением остроты зрения и параличом глазодвигательного нерва. В анамнезе: сахарный диабет, гипертония, резекция макроаденомы гипофиза 11 лет назад. Пациент находился на заместительной терапии по поводу пангипопитуитаризма. По данным МРТ при поступлении — признаки апоплексии макроаденомы гипофиза. Проведена повторная частичная эндоназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде отмечено незначительное улучшение зрения и глазодвигательного паралича. При ИГХ-исследовании выявлены классические признаки апоплексии гипофиза. Однако, несмотря на проведенное оперативное лечение, дыхательная недостаточность прогрессировала, пациент был переведен в отделение интенсивной терапии, где начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Через неделю пациент скончался из-за осложнений тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19 [13].

Описана апоплексия гипофиза (при ранее не диагностированной аденоме) на фоне COVID-19 в III триместре беременности. При этом при поступлении в стационар пациентку в течение 4 дней беспокоили нечеткое зрение, расширенный левый зрачок и головная боль, был выявлен положительный тест на SARS-CoV-2. Пациентке назначили дексаметазон по 4 мг 2 раза в день, и в течение 12 ч левый зрачок уменьшился в размере до 4 мм и стал более реактивным на свет, без каких-либо других изменений при осмотре. Недавние рекомендации Fleseriu M. и соавт. предлагают классифицировать пациентов с положительным результатом на COVID-19, нуждающихся в хирургическом лечении, как экстренных, неотложных или плановых в зависимости от сроков оперативного вмешательства [14]. Принимая во внимание стабилизацию симптомов на фоне консервативной терапии, методом выбора лечения стало плановое оперативное вмешательство после родоразрешения. Во время проведения трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии идентификация гипофиза оказалась невозможной, определялась геморрагическая масса с фибрином. Через 2 мес после оперативного лечения развились вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм [15].

Таким образом, сравнительный анализ вышеописанных 4 случаев не выявил корреляции тяжести течения COVID-19 с возрастом и полом пациентов с нейроэндокринными заболеваниями, однако наличие пневмонии свидетельствует о более высоком риске тяжелого течения COVID-19. Также

очевидно, что проведение трансназальной аденомэктомии возможно при наличии соответствующих показаний и соблюдении специальных мер безопасности (табл. 1).

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И COVID-19

У здоровых людей в ранней фазе инфекционного процесса глюкокортикоиды (ГК) оказывают иммуностимулирующее действие, повышая чувствительность иммунной системы к внешним агентам [16]. Помимо известного противовоспалительного и противоаллергического действия, имеются данные об усилении местной врожденной иммунной защиты в клетках респираторного эпителия в ответ на воздействие ГК [17]. Однако со временем и при стабильно высоких концентрациях основные эффекты ГК заключаются в глубокой иммуносупрессии с подавлением врожденного и адаптивного иммунного ответа. Таким образом, хронический избыток ГК препятствует активации адаптивных реакций у пациентов с гиперкортицизмом. Впоследствии снижение числа В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, а также активации Т-хелперов способствует развитию оппортунистической и внутриклеточной инфекций, а сочетание генерализованной иммуносупрессии с нарушением иммунного ответа — хроническим вялотекущим воспалительным процессам, что является причиной большого количества клинических осложнений [18]. Известно, что ранее существовавшие хронические воспалительные заболевания повышают риск смерти, связанной с COVID-19 [19]. Помимо метаболических изменений, у пациентов как с эндогенным, так и с ятрогенным гиперкортицизмом повышен риск различных бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций, вызванных иммунодефицитом [20–22].

Эндогенный гиперкортицизм, то есть эндогенный синдром Кушинга, является редким заболеванием с распространенностью 1,2–2,4 на 100 000 населения [23], тогда как супрессивные дозы ГК получают 1–2% населения, и ятрогенный гиперкортицизм развивается примерно у 70% из них [24, 25]. По данным литературы, прием ГК, а также эндогенный избыток позволяют смягчить гипериммунные реакции, ответственные за тяжелое прогрессирование заболевания COVID-19 [26].

В исследовании RECOVERY установлено, что введение дексаметазона 6 мг ежедневно в течение 10 дней является эффективной терапией пациентов,

Таблица 1. Сравнительный анализ случаев пациентов с гипопитуитаризмом и COVID-19

Пациент	1	2	3	4
Возраст	27	74	55	28
Пол	м	ж	м	ж
Наличие пневмонии	+	-	+	-
Положительный ПЦР-тест на COVID-19	+	+	+	+
Головная боль	+	+	+	+
Ухудшение зрения	+	+	+	+
Паралич глазодвигательного нерва	-	+	+	-
Анизокория	+	-	-	+
Проведенная трансназальная аденомэктомия	-	+	+	+
Исход	Смерть	Выздоровление	Смерть	Выздоровление

нуждающихся в высокопоточном кислороде или ИВЛ, однако ухудшает прогноз у больных с легким течением COVID-19 [27, 28]. Вместе с тем применение экзогенных ГК, как и заболевания, сопровождающиеся избытком эндогенной продукции ГК, часто ассоциированы с такими побочными эффектами, как ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, стеатоз печени, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа [24, 29]. Интересно, что более ранние наблюдения по применению стероидов при ближневосточном респираторном синдроме (MERS) и SARS [30] давали основание скептически относиться к их использованию.

ГК надпочечников реализуют множество эффектов в организме человека: противовоспалительное действие проявляется в виде антиэкссудативных и антипролиферативных эффектов, ГК влияют на обменные процессы, обладают противоаллергическим и иммунодепрессивным действиями. Регуляция выделения ГК контролируется гипоталамо-гипофизарным механизмом. При уменьшении концентрации свободного кортизола гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует высвобождение АКТГ, который, в свою очередь, обуславливает выброс ГК корой надпочечников [31]. Существует гипотеза о том, что эндогенный кортизол действует через активацию незащищенных минералокортикоидных рецепторов и через этот механизм проявляет негативные эффекты при заболевании COVID-19 [32, 33]. Поскольку дексаметазон, в отличие от кортизола, более избирательно связывается с ГК-рецептором, он подавляет секрецию эндогенного кортизола и проявляет лишь слабое минералокортикоидное действие. Возможно, подобное предположение объясняет позитивный эффект дексаметазона у пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии.

Высказано предположение, что резистентность к ГК способствует увеличению заболеваемости и смертности при COVID-19 за счет уменьшения способности ингибировать воспаление, вызванное SARS-CoV-2 [34], или посредством активации минералокортикоидных рецепторов, как это установлено при семейных синдромах резистентности к глюкокортикоидам [35].

Первые рекомендации по тактике ведения эндокринопатий в пандемию появились уже в 2020 г. и затрагивали вопросы, касающиеся больных с гиперкортицизмом [14, 36, 37]. Подчеркивалось, что такие пациенты относятся к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19. Однако данные о влиянии избытка ГК на течение ассоциированных с COVID-19 состояний во многом противоречивы, поэтому особенности течения заболевания у лиц с природной «моделью» хронического избытка кортизола представляются чрезвычайно важной информацией.

Медицинским сообществом были предложены превентивные меры: телемедицинские консультации и соблюдение социальной дистанции, рекомендации по заочной коррекции медикаментозной терапии в тех случаях, когда не выявлено необходимости в urgentном хирургическом вмешательстве [38]. Несмотря на то что оперативное лечение является методом выбора, во время пандемии может быть целесообразна отсрочка операции [14] как с позиций безопасности больного, так и с позиций защиты медицинского персонала. Оперативные вмешательства на аденогипофизе с трансназальным доступом в пандемию могут выполняться только по urgentным показаниям.

Для коррекции гиперкортицизма рекомендована кортизолснижающая терапия ингибиторами стероидогенеза [14, 39]. Из-за быстрого начала действия и эффективности предпочтение следует отдавать кетоконазолу, метирапону и осилодростату [40, 41]. К моменту распространения COVID-19 в РФ был доступен только кетоконазол (off label), метирапон в настоящее время не применяется, а осилодростат могли получать только те пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях, уже завершившихся к началу пандемии. Митотан, имеющийся в РФ, позиционируется как препарат для лечения аденокортикального рака, а мифепристон может быть использован только off-label и, поскольку его побочным эффектом является повышение артериального давления, — с особой осторожностью. Недостатками кетоконазола являются не только его достаточно частые нежелательные влияния на печень, но и способность увеличивать интервал Q–T, кроме того, препарат интерферирует со многими лекарственными молекулами, влияя на CYP3A4.

В случае развития COVID-19 у пациентов с предшествующей кортизолснижающей терапией следует назначать стрессовые дозы ГК для предотвращения надпочечниковой недостаточности [39]. Иными словами, тактика ведения пациентов не отличается от той, которую рекомендуют при гипокортицизме, т.к. неизвестно, смогут ли надпочечники к моменту инфицирования физиологически отреагировать на инфекцию подъемом продукции ГК. В определенных ситуациях схемы «блокируй и замещай» также могут быть полезны [14, 39]. У пациентов с высокими дозами экзогенных ГК рекомендуется минимально возможная дозировка препаратов, у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом — адекватный контроль основного заболевания. Кроме того, мониторинг сопутствующих метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний является особенно важным для улучшения профиля риска у пациентов с избытком ГК.

В настоящее время для пациентов с гиперкортицизмом и COVID-19, поскольку оба состояния связаны с высоким риском тромбоэмболии [40–42], рекомендуется коррекция гиперкоагуляции, которая вызывает капиллярный, венозный и/или артериальный тромбоз [43, 44]. Наряду с гиперкоагуляцией пациенты с гиперкортицизмом и COVID-19 подвержены высокому риску вторичных бактериальных или грибковых инфекций [45], поэтому необходима эмпирическая профилактика антибиотиками широкого спектра действия, особенно у госпитализированных пациентов [18].

Опасения относительно возможного повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с гиперкортицизмом, принимающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, которые могут повышать уровень экспрессии рецепторов АПФ2, давно утратили актуальность [46]. Не рекомендуется прекращать прием этих препаратов из-за отсутствия достаточных доказательств, а также потому, что это может усугубить сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек [47, 48]. Медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний остается без изменений, при признаках декомпенсации сахарного диабета необходим перевод с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулин. При тяжелом состоянии прием пероральных бисфосфонатов, которые ранее использовал больной, необходимо прекратить.

Точных данных о клиническом исходе COVID-19 от терапии деносумабом еще не получено, однако, вероятнее всего, ее не стоит откладывать более чем на 1 мес [49].

Связаны ли положительные эффекты дексаметазона при лечении COVID-19 с иммуностимулирующим эффектом ГК у пациентов в критическом состоянии, «смягчением» синдрома высвобождения цитокинов и ОРДС, лечением недиагностированной надпочечниковой недостаточности или подавлением секреции эндогенного кортизола со сниженным влиянием на минералокортикоидные рецепторы, предстоит уточнить в будущем.

В первые дни работы в условиях новой коронавирусной инфекции в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ были получены данные о трех пациентах с активной болезнью Иценко–Кушинга [50]. Первая пациентка, женщина, 71 год, поступила за неделю до перепрофилирования центра в инфекционную больницу для работы с больными COVID-19 и прекращения плановой помощи. В связи с остро развившимися опасными для жизни осложнениями (гипокалиемия, анемия, гипоальбуминемия, гипергликемия (17 ммоль/л), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации — 22 мл/мин/1,73 м²)) пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации. Пожилой возраст, тяжелые метаболические нарушения, особенности анамнеза (20-летний стаж сахарного диабета 2 типа и отсутствие, по данным медицинской документации, при амбулаторном обследовании 3 мес назад признаков эндогенного гиперкортицизма) свидетельствовали о крайне быстром развитии гиперкортицизма и высокой вероятности синдрома эктопированной продукции АКТГ. Учитывая тяжелое течение заболевания, для экстренной двусторонней адреналэктомии переведена в другую больницу на фоне коррекции гипокалиемии и метаболических нарушений. Через 6 дней состояние пациентки ухудшилось, появилась одышка, получен положительный результат теста на SARS-CoV-2. КТ грудной клетки показала двусторонние диффузные изменения по типу матового стекла (GGO) и двусторонний плевральный и перикардиальный выпот. В соответствии с критериями cHIS (COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome) отмечалась гематологическая дисфункция при типичных признаках гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 [51, 52]. Разумеется, проведение адреналэктомии в таких условиях, даже по ургентным показаниям, было невозможным, поскольку многократно увеличивался риск инфицирования и тромбозов. Респираторный статус пациентки в течение следующих 4 дней резко ухудшился с прогрессированием и развитием ОРДС, требовавшего проведения ИВЛ, на КТ через 3 дня выявлено поражение 80% легочной ткани с последующим наступлением летального исхода. Официально подтвержденная причина смерти — COVID-19, осложнившийся двусторонней полисегментарной геморрагической пневмонией и ОРДС с сопутствующим заболеванием «эндогенный гиперкортицизм». В патологоанатомическом заключении не было упоминания об опухоли, продуцирующей АКТГ, что могло быть связано с небольшим размером опухоли или недоступностью посмертной дифференциальной диагностики, не позволившей провести достаточно тщательное обследование пациентов с COVID-19. Таким образом, развитие COVID-19 у больной

с нелеченым тяжелейшим гиперкортицизмом полностью соответствовало представлениям о потенциально фатальном риске COVID-19 у подобных больных.

Вторая женщина, 38 лет, находилась под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с длительным (5 лет) анамнезом болезни Иценко–Кушинга, перенесла две трансфеноидальные аденомэктомии в период с 2015 по 2020 г., по результатам ИГХ-исследования подтверждено наличие АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза с Ki-67 9,11% в 2015 г. и с Ki-67 30,2% в 2020 г. В послеоперационный период отмечались улучшение самочувствия, нормализация лабораторных показателей, однако затем наступала активная стадия болезни Иценко–Кушинга. В течение 5 лет наблюдения больной неоднократно назначали пасиреотид и кетоконазол, от приема которых она отказывалась из-за плохой переносимости. Было рекомендовано радиохирургическое лечение, однако оно было отложено из-за начала пандемии. В апреле 2020 г. пациентка госпитализирована с положительным тестом на SARS-CoV-2, одышкой, кашлем, болью в груди и лихорадкой с максимальным повышением температуры тела до 39,3 °C. На КТ органов грудной клетки — двустороннее поражение легких. Иницированы оксигенотерапия, антибиотикотерапия и симптоматическое лечение парацетамолом, дексаметазон не назначали. Значительное клиническое улучшение достигнуто на 14-й день госпитализации. На 24-й день пациентка была выписана из больницы с улучшением после двойного отрицательного результата теста на SARS-CoV-2. Три недели спустя при КТ были выявлены ранние признаки фиброза легких.

Третья пациентка, 66 лет, наблюдалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу болезни Иценко–Кушинга около 4 лет. Диагноз был поставлен на основании селективного забора крови из нижних каменистых синусов, а также по данным ИГХ-исследования после нейрохирургического лечения кортикотропиномы. В послеоперационном периоде достигнута лабораторная ремиссия, однако в дальнейшем возникали рецидивы. Был рекомендован прием пасиреотида, но пациентка от терапии отказалась. Во время планового скрининга в мае 2020 г. у пациентки обнаружен положительный результат на SARS-CoV-2. На КТ органов грудной клетки выявлены типичные признаки пневмонии с поражением легких 4%. С целью профилактики возможных осложнений пациентка была госпитализирована. На осмотре при поступлении признаков патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем не выявлено. Симптомов кашля, лихорадки (t=36,5°C) или затрудненного дыхания не было. По данным лабораторного обследования была незначительно повышена скорость оседания эритроцитов, остальные результаты находились в пределах нормы. При оценке активности основного заболевания лабораторные показатели оказались в пределах референсного диапазона, кроме ночного уровня кортизола сыворотки крови, который был повышен. Кроме инсулинов и антигипертензивных препаратов, пациентка больше ничего не получала. Бессимптомная форма COVID-19 с поражением легких 4% через 10 дней лечения завершилась полным выздоровлением.

Поскольку особенно тяжелым течением отличалась пациентка с впервые диагностированной болезнью Иценко–Кушинга, авторы предположили, что

клиническое течение COVID-19 зависит от тяжести гиперкортицизма. Помимо этих случаев из нашего центра, к настоящему времени известно еще о нескольких клинических наблюдениях развития COVID-19 у больных с гиперкортицизмом.

Yuno A. и соавт. сообщили, что из 61 больного с болезнью Кушинга, находящихся под их наблюдением, инфицирование SARS-CoV-2 было выявлено у 3,2% больных [44]. Авторы также описали случай успешного лечения пациентки с активной формой болезни Кушинга в сочетании с COVID-19. Женщина, 27 лет, медицинский работник, у которой было запланировано нейрохирургическое лечение по поводу болезни Кушинга, после тесного контакта с пациентом с COVID-19 отметила появление одышки, при КТ органов грудной клетки диагностирована вирусная пневмония. Несмотря на отсутствие известных факторов риска, связанных с тяжестью течения COVID-19, респираторный статус пациентки ухудшился, возникла потребность в оксигенотерапии (со скоростью 7 л/мин через маску). Инициировано медикаментозное лечение по схеме «блокируй и замещай» с использованием ингибиторов стероидогенеза и гидрокортизона для контроля гиперкортицизма, для лечения пневмонии использовались противовирусные препараты, а также симптоматическая терапия. Через 1 мес после отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 была выполнена аденомэктомия. В послеоперационном периоде достигнута лабораторная ремиссия болезни Кушинга. Авторы пришли к выводу, что гиперкортицизм вследствие активной формы болезни Кушинга может усугубить течение инфекции COVID-19.

Beretta F. и соавт. описали начало развития надпочечниковой недостаточности у пациента 67 лет с болезнью Кушинга из-за рецидива агрессивной кортикотропиномы на фоне лечения метопиромом и каберголином при заболевании COVID-19 [53]. Пациент госпитализирован в отделение с вирусной пневмонией в критическом состоянии. Из анамнеза известно, что дважды оперирован по поводу АКТГ-продуцирующей макроаденомы, проведена лучевая терапия, получал заместительную терапию (левотироксин, кортизона ацетат). В 2013 г. случился рецидив гиперкортицизма, кортизона ацетат отменен, инициирована терапия пасиреотидом и каберголином. Далее отмечен повторный рост аденомы гипофиза, в 2017 г. снова оперирован по поводу компрессии правой орбиты (при ИГХ-исследовании — ткани с АКТГ-продукцией). В мае 2018 г. к терапии добавлен метирапон. В 2018 г. получал химиотерапию по поводу прогрессирующего увеличения размера опухоли. В феврале 2020 г. были обнаружены признаки тромбоза глубоких вен на правом плече, иницирована терапия эноксапарином 8000 МЕ подкожно 2 раза в день. На момент поступления коррекции требовали надпочечниковая недостаточность и персистирующая гиперкалиемия. Случай закончился выздоровлением, однако самое интересное заключается в выводах. Авторы раскрывают возможность титрования или временной приостановки медикаментозной терапии эндогенного гиперкортицизма в контексте инфекции COVID-19 и подчеркивают, что персистирующая гиперкалиемия у пациентов с синдромом Кушинга возникает при лечении низкомолекулярными гепаринами и может быть сигналом подавления продукции альдостерона.

Уникальное наблюдение представлено de Filette J. и соавт. [53]. Мужчина, 43 года, с АКТГ-секретирующей карциномой с метастазами в мозжечок и тяжелым течением COVID-19, ранее оперированный на гипофизе, перенесший радиотерапию, получавший кетоконазол, пасиреотид, каберголин, подвергшийся субтотальной билатеральной адреналэктомии и химиотерапии темозоломидом, к которой была добавлена комбинированная терапия чек-пойнт ингибиторами — ипилимумабом и ниволумабом. Течение болезни было стабильным, планировавшаяся резекция остаточной ткани левого надпочечника была отложена из-за присоединившегося COVID-19. В марте 2021 г. в отделении ОПИТ сатурация кислорода в крови — 72%, инициирована высокопоточная оксигенация, в дальнейшем — ИВЛ. Введение дексаметазона начато с момента поступления, использованы антибиотики широкого спектра и низкомолекулярный гепарин. Схема «блокируй — замещай» с использованием кетоконазола и гидрокортизона начата с 11-го дня, после отмены дексаметазона. Несмотря на полиорганное поражение, включая метаболический ацидоз и острую почечную недостаточность, острый коронарный синдром 2 типа, септический тромбофлебит и полинейропатию, больной в настоящее время, после неоднократных поступлений в реанимацию, находится на домашней реабилитации.

Таким образом, хронический избыток ГК повышает риск смерти, связанной с COVID-19, вместе с тем, помимо метаболических изменений, у пациентов как с эндогенным, так и с ятрогенным гиперкортицизмом повышен риск различных инфекций, вызванных иммунодефицитом, что диктует необходимость проведения международных многоцентровых исследований и дальнейшего изучения влияния COVID-19 на течение гиперкортицизма.

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия — это редкое заболевание с распространенностью 2,8–13,7 на 100 000 населения, обусловленное избыточной продукцией гормона роста (ГР) и, как следствие, повышением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

Роль избыточной секреции ГР и ИФР-1 при COVID-19 в настоящее время неизвестна, однако данные факторы модулируют опосредованное гриппом А поражение легких у крыс [54]. Также известно, что синдром воспалительного цитокинового шторма, опосредованный ИЛ-6, о котором сообщают при COVID-19, подавляет ИФР-1 [55]. Хотя снижение ИФР-1 не было продемонстрировано, предполагалось, что это возможный фактор риска аутизма у младенцев от беременных матерей с COVID-19 [56]. Интересным перекрестным взаимодействием между системой ИФР-1 и рецептором АПФ2 для SARS-CoV-2 является общий вторичный мессенджер, включающий путь преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT). Активация рецепторов АПФ2 цитокинами через энхансеры рап JAK-STAT была продемонстрирована в недавнем исследовании экспрессии mPHK [57]. Клиническая значимость этого неизвестна.

Избыточные уровни ГР и ИФР-1 оказывают патологическое воздействие на многие органы, приводя к широко распространенным метаболическим, респираторным

и сердечно-сосудистым нарушениям. Респираторные осложнения возникают в первую очередь из-за отека мягких тканей и мышц носоглоточных ходов, гипертрофии хрящей и костей, сужения мелких дыхательных путей, расстройства регуляции дыхательных мышц и изменения архитектуры ребер и позвоночника, а также переломов костей [58]. Принимая во внимание наличие структурных изменений, можно предположить, что осложнения акромегалии могут усугублять тяжесть острых респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19. Luty J. и соавт. описали случай тяжелой инфекции SARS-CoV-2 на фоне впервые диагностированной акромегалии [59]. Пациент поступил на 3-и сутки от начала заболевания с прогрессирующей лихорадкой, болью в верхней части живота, одышкой и периодическими синкопальными состояниями. В связи с наличием классической клинической картины (характерные черты лица, прогнатизм, большой нос и утолщенные губы, черный акантоз и акрохордоны), предиабета, недавно диагностированного синдрома обструктивного апноэ сна и повышения уровня ИФР-1 верифицирован диагноз акромегалии. Проведение МРТ гипофиза было отложено из-за подтвержденного у пациента COVID-19. После инициации терапии октреотидом отмечено значимое улучшение самочувствия, респираторного статуса и лабораторных показателей, что свидетельствует о том, что повышенные уровни ГР, ИФР-1 и иммуномодулирующие эффекты нелеченой акромегалии способствовали тяжелому течению COVID-19. Таким образом, акромегалия может быть ранее неизвестным фактором риска более тяжелого течения COVID-19. Нередко сопутствующие данному заболеванию гипокортицизм, сахарный диабет, гипертензия и переломы ухудшают прогноз больных. Для большинства пациентов с акромегалией основным методом лечения является трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, которая была запланирована для лечения пациента после карантина и выздоровления от COVID-19.

Однако поскольку акромегалия, наряду с другими синдромами, вызванными опухолями гипофиза, встречается относительно редко, реальных данных о ее лечении в эпоху COVID-19 недостаточно. В связи с этим в исследовании ACROCOVID был проведен международный онлайн-опрос о том, как изменились диагностика и лечение больных с акромегалией в новых условиях [60]. Отвечавшие на вопросы пациенты, эндокринологи, нейрохирурги и сестры, работающие в нейрохирургии, отметили, как и ожидалось, что наибольшее затруднение вызывала диагностика основного заболевания, а также осложнения, вызванные COVID-19 и их компенсация. 33,3% респондентов сообщили о задержке плановых хирургических вмешательств.

В пандемию из-за отсрочки оперативного лечения возросла роль медикаментозной терапии, особенно применение тех препаратов, которые больной может ввести себе сам, не обращаясь за помощью медицинского персонала. Безусловно, ланреотид и пасиреотид (off-label) имеют преимущества перед синтетическими аналогами октреотида пролонгированного действия, а нежелательный гипергликемический эффект пасиреотида может потенцироваться с негативным влиянием SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы. Препараты

выбора при сочетании COVID-19 и акромегалии — пэгвисомант. В перспективе обнадеживает факт появления перорального агониста соматостатина, что поможет пациентам с акромегалией еще качественнее контролировать заболевание [61].

Подытоживая вышесказанное, в период пандемии целесообразны отсрочка оперативного лечения и назначение медикаментозной терапии. Однако важно учитывать особенности течения основного заболевания у каждого пациента с акромегалией и выбирать тактику лечения индивидуально.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)) является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у госпитализированных пациентов с любой патологией, независимо от пандемии, и встречается (при учете случаев с уровнем натрия в сыворотке менее 135 ммоль/л) примерно у 30% пациентов с пневмонией.

Инфекционные заболевания и воспалительные состояния являются эффективными триггерами неосмотической индукции секреции вазопрессина. В этих ситуациях секреция вазопрессина в основном обусловлена ИЛ-6, который высвобождается моноцитами и макрофагами, преодолевает гематоэнцефалический барьер и активирует рецепторы ИЛ-6. Это, в свою очередь, вызывает высвобождение вазопрессина супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса [62]. Другим механизмом является гиповолемическая гипонатриемия в результате диареи, рвоты и уменьшения перорального приема пищи. СНСАДГ и гиповолемия в равной степени были причиной гипонатриемии в ретроспективном многоцентровом обсервационном когортном исследовании у пациентов с COVID-19 в четырех больницах США [63].

Гипонатриемия наблюдалась у 34% включенных пациентов с COVID-19 (65 из 193) по сравнению с 24% пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (33 из 138). У 12% всех пациентов с COVID-19 (23 из 193) в ходе госпитализации наблюдались как гипонатриемия, так и гипернатриемия [64].

Результаты крупного международного реестра, в который включены 4664 госпитализированных пациента с COVID-19, исследования Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19 (HOPE) показали, что у 20,5% была гипонатриемия при поступлении. Тяжелая гипонатриемия (<120 ммоль/л) встречалась достаточно редко, всего у 0,4% пациентов. Позднее было описано исследование, включающее 16 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19, которое показало, что у 50% из них была гипонатриемия [65].

В нашем центре среди 153 пациентов, госпитализированных для стационарного лечения COVID-19 с мая по июнь 2020 г., медиана натриемии составила 137 ммоль/л, а гипонатриемия ($\text{Na}<135$ ммоль/л) выявлена у 25%, при этом тяжелая гипонатриемия ($\text{Na}<130$ ммоль/л) — у 4,6% пациентов [66].

Гипонатриемия является независимым предиктором тяжести COVID-19, включая смертность и потребность в ИВЛ [67]. Связь между содержанием натрия в плазме и смертностью от COVID-19 имеет U-образную

форму. Ретроспективное исследование пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 в семи странах показало, что как гипонатриемия, так и гипернатриемия связаны с более высокой смертностью, но только гипонатриемия была связана с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [63]. Вероятно, это было связано с тем, что пациенты с гипернатриемией были старше, имели больше сопутствующих заболеваний и, следовательно, реже попадали в ОРИТ ввиду более раннего летального исхода.

Пациентов с гипонатриемией и COVID-19 следует продолжать лечить в соответствии с общепринятыми рекомендациями [68]. Ограничение жидкости является основой лечения СНСАДГ, связанного с COVID-19. В серии случаев СНСАДГ, связанного с COVID-19, ограничение жидкости от 750 мл до 1200 мл в день улучшало уровень натрия в плазме [69]. Как и у лиц без COVID-19, при лечении острой симптоматической гипонатриемии, проявляющейся судорогами и снижением уровня сознания, следует рассмотреть возможность инфузии гипертонического раствора. В проведенном исследовании при изучении COVID-19 в сочетании с СНСАДГ, проявляющимся острой тяжелой гипонатриемией, ограничение жидкости и инфузия гипертонического солевого раствора нормализовали уровень натрия в плазме к 4-му дню госпитализации [65]. Авторы предлагают проверять осмоляльность сыворотки и мочи, натрий в моче, тиреоидный профиль и утренний кортизол у пациентов с необъяснимой умеренной или тяжелой гипонатриемией.

Таким образом, гипонатриемия является предиктором тяжести COVID-19. Тщательный сбор анамнеза и оценка степени выраженности гипонатриемии важны для дифференциации между обезвоженным пациентом, которому требуется восполнение жидкости, и пациентом с эволемией и СНСАДГ, которому требуется ограничение жидкости.

ВАКЦИНАЦИЯ

Вакцинация против COVID-19 остается единственным эффективным методом борьбы с SARS-CoV-2. Доступность вакцинации должна быть гарантирована для всех, особенно для пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19, которыми являются нейроэндокринные пациенты. Опубликованные в настоящее время данные не имеют информации о побочных эффектах вакцина-

ции и о противопоказаниях к ней у пациентов с нейроэндокринными заболеваниями [70]. Несмотря на это, ряд авторов высказывают предположения о необходимости коррекции доз ГК перед вакцинацией у пациентов с надпочечниковой недостаточностью [71]. Будущие исследования в этой области крайне необходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с нейроэндокринными заболеваниями склонны к более тяжелому клиническому течению COVID-19 и значительному увеличению смертности. Следовательно, соблюдение мер профилактики заражения COVID-19 и вакцинация являются простой, но эффективной стратегией ведения подобных пациентов. Кроме того, пациенты должны быть осведомлены о возможности ухудшения течения основного заболевания и методах его коррекции, показаниях к экстренной госпитализации и пр. Необходимо расширить возможности телемедицины, включая междисциплинарное консультирование со специалистами смежных специальностей. Более того, такие стратегии, разработанные в условиях ограничений, вызванных пандемией, вполне могут в будущем стать новыми стандартами лечения нейроэндокринных заболеваний.

В настоящее время следует обратить особое внимание на систематический сбор данных о пациентах с нейроэндокринными заболеваниями и COVID-19 и использовать их для разработки инновационных стратегий ведения подобных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):245-256. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
4. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med*. 2020;76:97-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: <https://doi.org/10.37473/dac/10.1101/2020.04.02.20050989>
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87(10229):18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
8. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA Axis by Cytokines. *Brain Behav Immun*. 1995;9(4):253-275. doi: <https://doi.org/10.1006/brbi.1995.1026>
9. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x>

10. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.014>
11. Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, et al. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? *Surg Neurol Int.* 2020;11(2):304. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_305_2020
12. Taneja C, Fazeli PK, Gardner PA, et al. Rapidly Progressive Pituitary Apoplexy in a Patient with COVID-19 Disease Treated with Endoscopic Endonasal Surgery. *J Neurol Surg Reports.* 2022;83(01):e8-e12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742104>
13. Kamel WA, Najibullah M, Saleh MS, Azab WA. Coronavirus disease 2019 infection and pituitary apoplexy: A causal relation or just a coincidence? A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2021;12(01):317. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_401_2021
14. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic—an international perspective. *Pituitary.* 2020;23(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01059-7>
15. Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, et al. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(6):716-720. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01080-w>
16. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-247. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
17. Zhang N, Truong-Tran QA, Tancowny B, et al. Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol.* 2007;179(1):578-589. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.578>
18. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, et al. The Immune System in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(9):655-669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.004>
19. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* 2020;76:97-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>
20. Fareau GG, Vassilopoulos-Sellin R. Hypercortisolemia and infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(3):639-657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.06.001>
21. Baglin A, Hanslik T. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases. *Rev Med Interne.* 2007;28(12):841-851.
22. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet.* 2003;362(9398):1828-1838. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14904-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14904-5)
23. Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(S1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000314297>
24. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):142-148. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x>
25. Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, et al. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(24):142-148. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1323681111>
26. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):290. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02395-6>
27. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e447-e459. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00062-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00062-X)
28. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
29. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ.* 2012;345(1):e4928-e4928. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4928>
30. Sarma P, Bhattacharya A, Kaur H, et al. Efficacy and safety of steroid therapy in COVID-19: A rapid systematic review and Meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(6):535. doi: https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_1146_20
31. Peeters B, Boonen E, Langouche L, Van den Berghe G. The HPA axis response to critical illness: New study results with diagnostic and therapeutic implications. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408(6):235-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.012>
32. Edwards C. New Horizons: Does Mineralocorticoid Receptor Activation by Cortisol Cause ATP Release and COVID-19 Complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):622-635. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa874>
33. Funder J. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors—Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1032. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18051032>
34. Karan A, Ali K, Rambaran K, et al. COVID-19 and ethnicity: Does reduced responsiveness to glucocorticoids explain the more aggressive nature of disease among minorities? *Med Hypotheses.* 2020;144(5):110220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110220>
35. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/Sporadic Glucocorticoid Resistance: Clinical Phenotype and Molecular Mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024(1):168-181. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1321.014>
36. Pivonello R, Ferrigno R, Isidori AM, et al. COVID-19 and Cushing's syndrome: recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):654-656. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30215-1)
37. Yuen KCJ, Blevins LS Jr, Findling JW. Important Management Considerations in Patients with Pituitary Disorders during the Time of the Covid-19 Pandemic. *Endocr Pract.* 2020;26(8):915-922. doi: <https://doi.org/10.4158/ep-2020-0308>
38. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):611-629. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3)
39. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G1-7. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0352>
40. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):703-714. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09598-x>
41. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-440. doi: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30145-9)
42. Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;9(4):703-714. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00805>
43. St-Jean M, Lim DST, Langlois F. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: From arterial to venous disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(2):101496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101496>
44. Yuno A, Kenmotsu Y, Takahashi Y, et al. Successful management of a patient with active Cushing's disease complicated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Endocr J.* 2021;68(4):477-484. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0613>
45. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;68(4):477-484. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>
46. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
47. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):718. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0193>
48. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: [https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

49. Formenti AM, Pedone E, di Filippo L, et al. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine*. 2020;70(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02500-4>
50. 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>
51. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):e754-e763. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X)
52. de Filette JMK, Sol B, Awada G, et al. COVID-19 and Cushing's disease in a patient with ACTH-secreting pituitary carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2022;2022(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0182>
53. Beretta F, Dassi F, Parolin M, et al. Practical Considerations for the Management of Cushing's Disease and COVID-19: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00554>
54. Li G, Zhou L, Zhang C, et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front Microbiol*. 2019;10:2541. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02541>
55. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
56. Steinman G. COVID-19 and autism. *Med Hypotheses*. 2020;142(6):109797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109797>
57. Hennighausen L, Lee HK. Activation of the SARS-CoV-2 Receptor Ace2 by Cytokines Through Pan JAK-STAT Enhancers. *SSRN Electron J*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3601827>
58. Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Acute exacerbation of upper airway obstruction in acromegaly. *Postgrad Med J*. 1982;58(681):429-430. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.58.681.429>
59. Luty J, Hayward L, Jackson M, Duell PB. Severe respiratory failure in a patient with COVID-19 and acromegaly: rapid improvement after adding octreotide. *BMJ Case Rep*. 2021;14(8):e243900. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243900>
60. Giustina A, Legg E, Cesana BM, et al. Results from ACROCOVID: an international survey on the care of acromegaly during the COVID-19 era. *Endocrine*. 2021;71(2):273-280. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02565-1>
61. Lodish MB. How do clinicians integrate oral octreotide into their treatment plan for acromegaly? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(2):86-87. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00319-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00319-3)
62. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietes R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol*. 2011;118(2):45-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000322238>
63. Frontera JA, Valdes E, Huang J, et al. Prevalence and Impact of Hyponatremia in Patients With Coronavirus Disease 2019 in New York City. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1211-e1217. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004605>
64. Voets PJ, Frölke SC, Vogtlander NP, Kaasjager KA. COVID-19 and dysnatremia: A comparison between COVID-19 and non-COVID-19 respiratory illness. *SAGE Open Med*. 2021;9(12):205031212110277. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312121102777>
65. Ho KS, Narasimhan B, Kumar A, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone as the initial presentation of COVID-19: A novel case report. *Nefrologia*. 2021;41(2):219-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.004>
66. Abilov Z, Kononykhina A, Sardaeva D, et al. Electrolyte disturbances in hospitalized patients with COVID-19. *Endocr Abstr*. 2021;9(12):205031212110277. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP483>
67. Ruiz-Sanchez JG, Nunez-Gil JJ, Cuesta M, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(12):205031212110277. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.599255>
68. Christ-Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G9-G15. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0338>
69. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Metab*. 2020;318(6):E882-E885. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00178.2020>
70. Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
71. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

Рукопись получена: 19.04.2022. Одобрена к публикации: 20.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova, clinical resident];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Золотарева Радмила Алексеевна [Radmila A. Zolotareva, clinical resident];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4898-4419>; e-mail: radmila.zolotareva@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;

SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Болезни гипофиза и COVID-19: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 14-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13108>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buyvalenko UV, Perepelova MA, Zolotareva RA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Pituitary and COVID-19: review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):14-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13108>

СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ. РЕДКОСТЬ ЛИ? ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

© М.А. Свиридонова

Общество с ограниченной ответственностью «Огни Олимпа», Москва, Россия

Синдром гипокальциурической гиперкальциемии (Familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) является наследственным заболеванием, в основе которого лежит дисфункция кальций-чувствительного рецептора или ассоциированных с ним белковых комплексов. По последним данным, распространенность этого состояния может быть сопоставимой с частотой первичного гиперпаратиреоза. Клинические проявления FHH, как правило, отсутствуют, но в ряде случаев могут отмечаться классические симптомы гиперкальциемии. Своевременная дифференциальная диагностика FHH позволяет избежать дорогостоящего инструментального обследования, а также необоснованного хирургического лечения. Представленные в данной публикации клинические случаи демонстрируют неоправданные сложности в этом вопросе и необходимость повышения информированности врачей о синдроме семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; кальций-чувствительный рецептор; CASR; первичный гиперпаратиреоз.

SYNDROME OF HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA. IS IT RARE? TWO CLINICAL CASES IN AN OUTPATIENT CLINIC

© Marina A. Sviridonova

LLC "Ogni Olimpa", Moscow, Russia

Hypocalciuric hypercalcemia syndrome (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) is an inherited condition based on dysfunction of the calcium receptor or its associated partner proteins. Recent evidence suggests that the prevalence of this condition may be comparable to that of primary hyperparathyroidism. Clinical manifestations of FHH are usually absent; however the classic symptoms of hypercalcemia may be present in some cases. Timely differential diagnosis of FHH avoids unnecessary and expensive instrumental examination, as well as ineffective treatment. The clinical cases presented in this publication demonstrate the unjustified difficulties in this issue and the necessity to raise the awareness of physicians about the familial hypocalciuric hypercalcemia.

KEYWORDS: familial hypocalciuric hypercalcemia; calcium-sensitive receptor; CASR; primary hyperparathyroidism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время гиперкальциемия является распространенной лабораторной находкой, частота которой среди взрослого населения составляет около 3% [1]. В структуре причин гиперкальциемии на первом месте располагается первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). По эпидемиологическим данным, распространенность ПГПТ находится в пределах 34–120 случаев на 100 000 женщин и 13–36 случаев на 100 000 мужчин [2].

На втором месте среди причин повышения кальция крови предположительно находятся онкологические заболевания. Паранеопластическая гиперкальциемия может быть обусловлена как метастатическим поражением скелета, так и костной резорбцией под влиянием ПТГ-подобного пептида, который продуцируют некоторые опухоли. Кроме того, при ряде гемобластозов (миеломной болезни, лимфомах, лимфогранулематозе, лейкозах) усиливается образование активных форм витамина D из-за присутствия в опухолевых клетках 1-альфа-гидроксилазы. Высокие концентрации активных метаболитов витамина D также стимулируют резорбцию кост-

ной ткани и всасывание кальция в кишечнике, приводя к гиперкальциемии [1].

Одной из редких причин повышения кальция в крови считается синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (Familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH). Впервые этот синдром был описан в 1972 г. и считался наследуемым по аутосомно-доминантному механизму [3, 4]. Однако в последнее время появились данные и о рецессивном типе наследования [5].

В основе развития FHH лежит генетический дефект, приводящий к нарушению функции кальций-чувствительного рецептора (CaSR), в результате которого редуцируется секреция паратгормона (ПТГ), повышается уровень кальция крови, но не происходит усиления экскреции кальция с мочой [6].

В большинстве случаев FHH протекает бессимптомно и сопровождается невыраженными клиническими проявлениями. Но своевременная дифференциальная диагностика этого состояния является краеугольным камнем в определении дальнейшей лечебной тактики. В отличие от ПГПТ, хирургическое лечение при FHH не купирует гиперкальциемию и лишено какого-либо смысла [7, 8].



Из-за преимущественно субклинического характера нарушений, возникающих при FHH, говорить о его реальной распространенности до настоящего времени достаточно сложно [9].

Однако, согласно недавнему исследованию, частота выявления мутаций в гене *CaSR*, соответствующих синдрому FHH, в когорте из 51 289 лиц составила 74,1 на 100 000 [9]. Эта цифра вполне сопоставима со скорректированной по возрасту распространенностью ПГПТ (48 на 100 000 для мужчин и 120 на 100 000 для женщин) [10].

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Внеклеточный кальций является универсальным регулятором многих жизненно важных процессов, в том числе нервно-мышечной передачи, свертывания крови и минерализации костной ткани. Внутриклеточный кальций в первую очередь необходим для работы мышечной ткани и секреции гормонов [11]. Для бесперебойного обеспечения этих процессов кальцием в организме сформирована система поддержания его постоянных концентраций как во внутриклеточном, так и внеклеточном пространствах [12].

Эта система состоит из пяти основных компонентов (рис. 1):

- 1 — паращитовидные железы, являющиеся детекторами уровня кальция в крови и источниками ПТГ;
- 2 — ПТГ и 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол), которые опосредуют взаимодействия между паращитовидными железами, костной тканью, почками и кишечником;
- 3 — костная ткань, которая представляет собой основной резервуар кальция в организме и является буфером для краткосрочных изменений его концентраций;
- 4 — почки, которые обеспечивают перемещение кальция между внешней средой и внеклеточной жидкостью, а также являются местом образования активной формы витамина D (кальцитриола);
- 5 — кишечник, который обеспечивает поступление кальция в организм из пищи.

При снижении уровня кальция в сыворотке крови из паращитовидных желез высвобождается ПТГ, приводящий к следующим изменениям:

- усилению резорбции костной ткани;
- повышению реабсорбции кальция в почках;
- образованию в почках активной формы витамина D (кальцитриола), способствующей всасыванию кальция из кишечника [12].

Кроме того, низкие концентрации кальция в сыворотке крови стимулируют его реабсорбцию в почках, независимо от эффектов ПТГ [13, 14].

Все вышеперечисленные процессы приводят к повышению кальция в крови и по механизму отрицательной обратной связи, наряду с кальцитриолом, подавляют секрецию ПТГ [12].

СТРОЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА

Кальций-чувствительный рецептор (CaSR) человека представляет собой димерный белок, расположенный на клеточной мембране. Он относится к суперсемейству G-протеин-связанных рецепторов и состоит из 1078 аминокислот [15]. Максимальная экспрессия CaSR отмечается в паращитовидных железах и почках [16].

Рецептор содержит большой внеклеточный домен (612 аминокислот), ответственный за связывание лиганда и димеризацию, трансмембранный домен, состоящий из семи спиралей, и меньший внутриклеточный домен (216 аминокислот), который передает сигнал «нижестоящим» внутриклеточным белкам-партнерам [17].

Присоединение лиганда к внеклеточной части рецептора инициирует конформационные изменения, приводящие к активации одного из G-белков, связанного с внутриклеточным доменом рецептора. Переход G-белка в активное состояние запускает каскад внутриклеточных реакций. Главным внутриклеточным эффектором передачи этого сигнала является цитоплазматический ионизированный кальций [18].

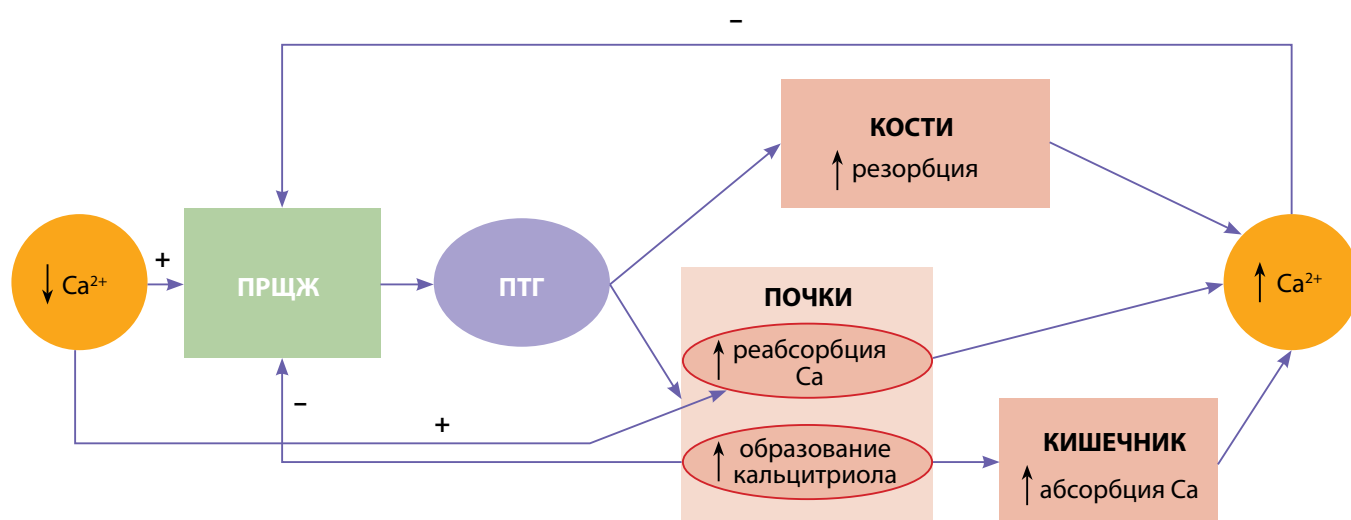


Рисунок 1. Гомеостаз кальция в организме.

ПРЩЖ — паращитовидные железы; ПТГ — паратгормон.

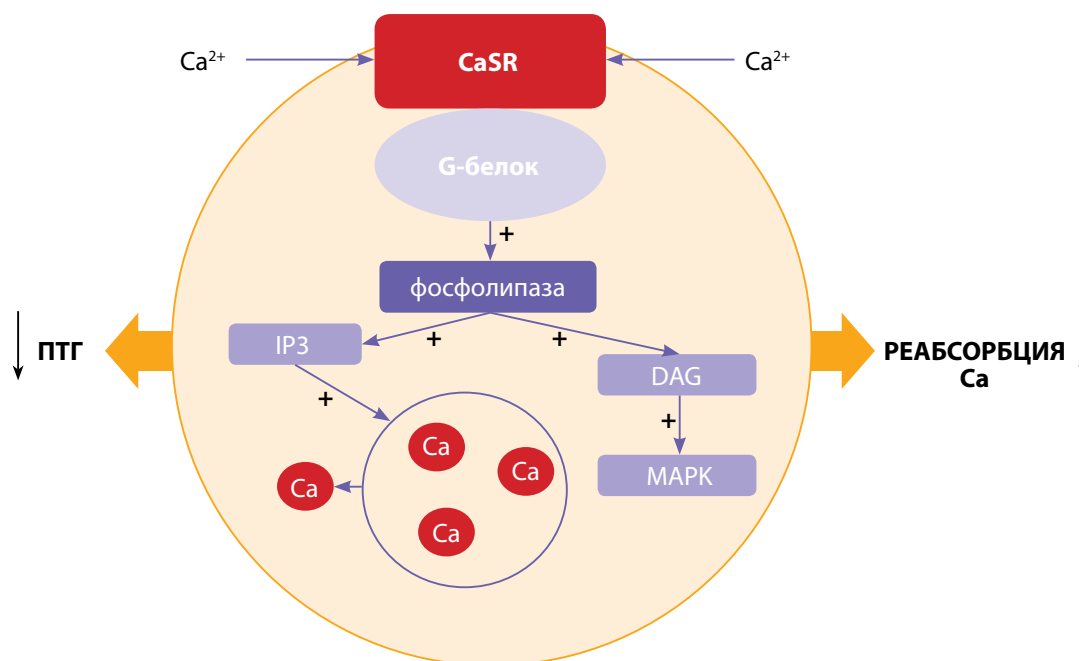


Рисунок 2. Функционирование кальций-чувствительного рецептора.

Ca — кальций; CaSR — кальций-чувствительный рецептор; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; DAG — диацилглицерол; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; ПТГ — паратгормон.

На рисунке 2 схематично представлены строение и функционирование CaSR. Активация $\alpha 11$ -субъединицы G-белка стимулирует фосфолипазу C- β (PLC β), которая катализирует образование инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерола (DAG) из фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2). Накопление IP3 опосредует быстрое высвобождение кальция в цитозоль из внутриклеточных хранилищ, тогда как DAG активирует каскад MAPK (митоген-активируемой протеин-киназы). Эти внутриклеточные процессы приводят к снижению секреции ПТГ в клетках паращитовидных желез и снижению реабсорбции кальция в канальцах почек [19].

Достаточная экспрессия CaSR на поверхности клеток является необходимым условием для его нормального функционирования. Уровень экспрессии рецепторов на клеточной мембране зависит от интенсивности их стимуляции всеми агонистами (кальцием, магнием, L-аминокислотами, полиаминами, глутамилпептидами, фосфат- и сульфат-ионами) [19, 20], а также активности эндоцитарного комплекса, включающего клатрин, β -аррестин и комплекс AP2, которые отвечают за эндосомно-лизосомную деградацию или повторное представление CaSR на поверхности клетки [21].

Мутации в генах, кодирующих CaSR и белки-партнеры, могут приводить как к снижению порога чувствительности к внеклеточному кальцию, так и его повышению. При снижении чувствительности к кальцию развивается синдром гипокальциурической гиперкальциемии, а при повышении — синдром гипокальциемии, порой сопровождающийся гиперкальциурией [10].

Синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии (ФНН) — это генетически детерминированная группа нарушений чувствительности к внеклеточному кальцию, которая характеризуется легкой, как правило, бессимптомной гиперкальциемией и отно-

сительной гипокальциурией [22]. В настоящее время известны три типа ФНН (ФНН1, ФНН2, ФНН3). Их относительная распространенность оценивается как 64:1:10 соответственно [23].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

1 типа

Причиной ФНН1 является герминальная мутация гена *CaSR*, расположенного на хромосоме 3q21.1.

Это наиболее распространенная форма ФНН, лежащая в основе 85% случаев этого синдрома. К настоящему времени известно более 300 мутаций гена *CaSR*, большинство из которых представлено точечными миссенс-мутациями в первых 350 нуклеотидах, кодирующих внеклеточный домен рецептора [24].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что 50% мутаций в гене *CaSR* сопровождаются нарушениями рецепторной передачи сигналов и изменениями уровня экспрессии рецепторов на клеточной мембране [24].

Клинически ФНН1 характеризуется легкой непрогрессирующей гиперкальциемией, нормальным (в 80% случаев) или немного повышенным (в 20% случаев) уровнем ПТГ в крови, а также сниженной почечной экскрецией кальция [25].

У большинства пациентов с ФНН1 симптомы отсутствуют, хотя в зависимости от степени повышения кальция в крови могут наблюдаться полидипсия, полиурия, хроническая усталость, диагностироваться хронический панкреатит, желчно- и мочекаменная болезнь, хондрокальциноз. Гиперкальциемия при выраженной симптоматике может требовать коррекции. В ряде таких случаев описана эффективность терапии кальцимиметиками [26, 27].

Паратиреоидэктомия при ФНН1, в отличие от таковой при ПГПТ, не приводит к снижению уровня кальция в крови и не должна выполняться взрослым пациентам.

Для проведения грамотной дифференциальной диагностики FHH достаточно лабораторных методов исследования. На первый план в этом вопросе выходит исследование суточной экскреции кальция с мочой. Поскольку сама по себе экскреция кальция за определенный интервал времени в значительной степени зависит от скорости клубочковой фильтрации и продолжительности сбора мочи, общая экскреция кальция не является универсальным показателем для дифференциальной диагностики.

Для этой цели используется расчет отношения почечного клиренса кальция к клиренсу креатинина (UCCR), который при FHH составляет менее 0,01.

Для расчета используют следующую формулу:

$$\text{CaCl/CrCl} = [\text{CaU} \times \text{CrS}] / [\text{CaS} \times \text{CrU}],$$

где CaCl — клиренс кальция; CrCl — клиренс креатинина; CaU — концентрация кальция в моче (ммоль/л); CrS — концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л); CaS — концентрация кальция в сыворотке крови (ммоль/л); CrU — концентрация креатинина в моче (мкмоль/л) [28, 29].

При ПГПТ индекс UCCR обычно составляет более 0,02, а значения в диапазоне 0,01–0,02 считаются «серой зоной». По результатам исследования S.E. Christensen и соавт. значения UCCR в этом интервале наблюдаются у 33% пациентов с ПГПТ и у 35% с FHH [30]. В таких ситуациях для окончательной постановки диагноза требуется генетическое исследование [31].

Проявлением крайней степени снижения функции CaSR является **тяжелый неонатальный гиперпаратиреоз (neonatal severe hyperparathyroidism, NSHPT)**. При этом редком состоянии гиперпаратиреоз начинает развиваться уже внутриутробно, так как нормальный уровень кальция в материнской крови воспринимается как низкий. В течение нескольких дней или недель после родов концентрация кальция в крови новорожденного резко возрастает, и появляется выраженная клиническая симптоматика: гипотония, вялое сосание, нарушение глотания, развитие респираторного дистресс-синдрома. Очень высокая концентрация ПТГ при NSHPT может приводить к жизнеугрожающему повышению кальция, требующему тотальной паратиреоидэктомии [32, 33].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

2 типа

Как известно, передача сигнала от кальциевого рецептора опосредуется G-белком. Мутации в генах, кодирующих различные субъединицы G-белка, также могут приводить к FHH.

FHH2 — редкое аутосомно-доминантное расстройство, вызываемое мутациями гена *GNA11* (19p13), кодирующего $\alpha 11$ -субъединицу G-белка. На сегодняшний день известно четыре различных мутации этого гена (Thr54Met, Leu135Gln, Phe220Ser, Ile200del) [34–36].

По данным литературы, у пациентов с FHH2 определяется легкая бессимптомная гиперкальциемия (<2,80 ммоль/л) [34, 35]. При этом в ходе экспериментального исследования было показано, что у пациентов с мутацией Phe220Ser применение кальцимиметиков эффективно корректирует нарушенную передачу сигналов от кальция через клеточную мембрану и нормализует уровень кальция и паратгормона в крови [36].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия

3 типа

Причиной FHH3 является герминальная мутация в гене *AP2S1* (19q13.3), кодирующем 2 σ -субъединицу адапторного белкового комплекса, играющего ключевую роль в клатрин-зависимом эндоцитозе кальций-чувствительного рецептора. Гетерозиготные мутации в *AP2S1* выявляются у 13–20% пациентов с FHH при отсутствии мутаций в *CaSR* [6, 37, 38].

Интересно, что дефектная 2 σ -субъединица приводит к нарушению передачи сигналов от кальция внутрь клетки, несмотря на повышенную экспрессию *CaSR* на клеточной мембране [19, 37]. Объяснить этот феномен позволили результаты недавнего исследования, подтвердившие гипотезу о том, что работа кальциевого рецептора обусловлена не только немедленным ответом со стороны плазматической мембраны, но и поддерживающими сигналами от эндосом. Такое явление характерно и для других рецепторов, сопряженных с G-белком [39].

Клинически пациенты с FHH3 обычно имеют более тяжелую гиперкальциемию, гипермагниемию и более выраженную гипокальциурию, чем пациенты с FHH1. Известны 3 миссенс-мутации, приводящие к FHH3, — Arg15Cys, Arg15His и Arg15Leu, среди которых Arg15Leu ассоциирована с наиболее высоким уровнем кальция в сыворотке крови [40].

При FHH3 также были описаны снижение минеральной плотности костной ткани и нарушения когнитивных функций [40].

Кроме того, среди причин гипокальциурической гиперкальциемии рассматривают образование блокирующих антител к *CaSR*. Вероятность такого патогенетического варианта FHH не следует сбрасывать со счетов при отягощенном семейном анамнезе по аутоиммунным заболеваниям [41].

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Пациент В., 45 лет, обратился к эндокринологу по направлению врача общей практики. Из анамнеза известно, что около 6 лет назад впервые выявлены пограничное повышение уровня кальция в крови (до 2,58 ммоль/л) и повышение сывороточной концентрации паратгормона (до 11,5 пмоль/л).

При дальнейшем обследовании обнаружен дефицит витамина D, что послужило поводом расценить состояние как вторичный гиперпаратиреоз.

Однако через полгода, после нормализации уровня витамина D, концентрация паратгормона осталась повышенной (12,5 пмоль/л), а уровень общего кальция составил 2,63 ммоль/л.

В связи с этим пациент был направлен на сцинтиграфию паращитовидных желез, при которой был обнаружен очаг накопления радиофармпрепарата позади левой доли щитовидной железы.

В дальнейшем пациент проконсультирован хирургом, который рекомендовал оперативное лечение. Однако в связи с обострением болезни Крона операция была отложена на неопределенное время.

К вопросу удалось вернуться только через 5 лет. Было рекомендовано повторное обследование, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты обследования пациента В. в динамике

Параметр	Результат (при первичном обращении)	Результат (при обращении через год)	Референсные значения
Анализ крови			
Общий Са, ммоль/л	2,59	2,61	2,15–2,50
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,39	1,32	1,18–1,32
Фосфор, ммоль/л	0,96	1,05	0,78–1,42
Магний, ммоль/л	0,9	-	0,66–1,07
Альбумин, г/л	40,6	40,2	35–52
Креатинин, мкмоль/л	99,2	100,6	62–115
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79	74	-
Щелочная фосфатаза, Ед/л	88	90	53–128
Остеокальцин, нг/мл	31,25	-	14–42
Дезоксипиридинолин, нмоль, ДПД/ммоль креатинина	4,33	-	1,8–11,9
Паратгормон, пмоль/л	11	13,3	1,7–6,4
Витамин D, нг/мл	30,9	44,7	30–100
ТТГ, мЕд/л	2,4	-	0,4–4
Анализ суточной мочи			
Кальций, ммоль/сут	2,46	2,01	2,5–7,5
Кальций, ммоль/л	1,64	1,25	-
Креатинин, ммоль/сут	16,27	17,46	7,1–17,7
Креатинин, ммоль/л	10,85	10,9	-

При выполнении рентгеновской денситометрии данных за остеопороз получено не было: минеральная плотность костной ткани в шейке бедренной кости (Neck) -1,1 SD, в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) -1,8 SD, в дистальном отделе лучевой кости (Radius 33%) -0,2 SD по Z-критерию.

Расчет соотношения клиренса кальция к клиренсу креатинина позволил диагностировать семейную гипокальциурическую гиперкальциемию. При первичном обращении это соотношение составило 0,006, при обращении через год — 0,004.

Пациенту было рекомендовано генетическое обследование. Однако при секвенировании гена *CaSR* мутаций обнаружить не удалось, а исследование генов *GNA11* и *AP2S1* в России пока недоступно.

В то же время факт выявления умеренной гиперкальциемии у двух ближайших родственников хоть и не подтверждает, но свидетельствует в пользу генетического характера заболевания у данного пациента.

Клинический случай №2

Пациентка С., 25 лет, обратилась к врачу в связи с необъяснимой прибавкой в весе. При обследовании были выявлены гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — 11 мЕд/л), повышение количества антител к тиреопероксидазе и уровня кальция в сыворотке крови (общ. Са — до 2,72 ммоль/л, ионизированного Са — до 1,49 ммоль/л).

Через 3 мес терапии левотироксином уровень ТТГ нормализовался (1,02 мЕд/л), а концентрация общего кальция составила 2,61 ммоль/л на фоне нормальной продукции паратгормона (5,8 пмоль/л).

В связи со стойкой гиперкальциемией, которую не удалось объяснить нарушениями в работе паращитовидных желез, пациентке было рекомендовано обследование для исключения онкологических заболеваний.

При ультразвуковом исследовании щитовидной и паращитовидных желез, магнитно-резонансной томографии брюшной полости и малого таза, а также компьютерной томографии грудной клетки удалось выявить лишь признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы и небольшой конкремент правой почки (2–3 мм).

Спустя 4 мес после первичного выявления гиперкальциемии пациентка обратилась в нашу клинику для получения второго мнения. Было выполнено обследование, результаты которого представлены в таблице 2.

Полученная низкая концентрация кальция в суточной моче побудила пациентку самостоятельно повторить анализ, результаты которого оказались аналогичными (1,36 ммоль/сут).

Отношение клиренса кальция к клиренсу креатинина составило 0,002, что соответствует синдрому FHН.

К сожалению, возможность подтвердить диагноз генетически и обследовать родственников на предмет гиперкальциемии у пациентки отсутствовала, однако для определения дальнейшей тактики ее ведения полученной информации оказалось достаточно.

Постепенная нормализация уровня витамина D с помощью препарата колекальциферола в дальнейшем не привела к клинически значимому изменению уровня кальция крови через 3 мес (через 3 мес уровень общ. Са составил 2,61 ммоль/л, альбумина — 41 г/л).

Таблица 2. Результаты обследования пациентки С.

Параметр	Результат	Референсные значения
Анализ крови		
Общий Са, ммоль/л	2,58	2,15–2,50
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,33	1,18–1,32
Фосфор, ммоль/л	1,06	0,78–1,42
Магний, ммоль/л	0,87	0,66–1,07
Альбумин, г/л	40	35–52
Креатинин, мкмоль/л	65	62–115
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	113	-
Щелочная фосфатаза, Ед/л	78	53–128
Паратгормон, пмоль/л	5,8	1,7–6,4
Витамин D, нг/мл	17,3	30–100
ТТГ, мЕд/л	0,7	0,4–4
Анализ суточной мочи		
Кальций, ммоль/сут	1,19	2,5–7,5
Кальций, ммоль/л	0,7	-
Креатинин, ммоль/сут	14,28	7,1–17,7
Креатинин, ммоль/л	8,4	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининговая оценка уровня кальция сыворотки крови показана широкому кругу лиц. В соответствии с современными представлениями это исследование целесообразно при жалобах на общую и мышечную слабость, судороги, боли в костях и мышцах, хронической диспепсии, остеопорозе, низкотравматичных переломах, мочекаменной болезни и т.д. [1].

При выявлении гиперкальциемии следующим этапом диагностики является определение уровня ПТГ в крови [1]. Зачастую уже на основании этих исследований делаются выводы о диагнозе и определяется направление дальнейших лечебных мероприятий. Оценкой кальция в суточной моче, а тем более расчетом соотношения между клиренсом кальция и креатинина нередко пренебрегают.

В первом из представленных клиническом случае диагностический поиск осложнился наличием подозрительных очагов гиперфиксации радиофармпрепарата при скинтиграфии паращитовидных желез. Эта находка могла бы служить подтверждением наличия у пациента ПГПТ, если бы согласно алгоритму дифференциальной диагностики гиперкальциемии была исследована суточная экскреция кальция с мочой [1].

К счастью, обострение сопутствующего заболевания уберегло пациента от бессмысленной операции, а выявление гипокальциурии в дальнейшем заставило пересмотреть диагностическую концепцию и тактику лечения пациента.

Во втором клиническом случае из-за нормального уровня ПТГ диагностика и вовсе пошла в ложном направлении. Второй по распространенности (после ПГПТ) причиной гиперкальциемии считается паранеопластический синдром [1]. Поэтому в свете отсутствия других причин гиперкальциемии в клинической картине и результатов первичного обследования (пациентка не принимала никаких препаратов, способных повлиять на уровень кальция крови, отклонений в работе почек, гипервитаминоза

D, тиреотоксикоза выявлено не было) онкопоиск мог бы быть оправдан. Однако в диагностике был упущен важный этап — оценка суточной экскреции кальция с мочой. Если бы гипокальциурия и столь низкое соотношение UCCR были выявлены вовремя, эмоционально и финансово затратного обследования на предмет выявления онкологических заболеваний можно было бы избежать.

К сожалению, амбулаторное звено частной системы здравоохранения лишено возможностей проведения обследования на бесплатной для пациентов основе, поэтому привлечь к углубленному обследованию родственников первого пациента, а также выполнить генетическое исследование во втором случае не удалось. Однако тех рутинных анализов крови и мочи, которые были выполнены, оказалось достаточно для дифференциальной диагностики синдрома гиперкальциемии в обоих случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром семейной гипокальциурической гиперкальциемии считается одной из редких причин повышения кальция в крови. Однако в свете новых научных и клинических данных распространенность этого синдрома кажется недооцененной.

При выявлении гиперкальциемии обязательным диагностическим мероприятием наряду с определением уровня паратгормона в крови должна быть оценка суточной экскреции кальция (а при ее низких или нормальных значениях — расчет отношения клиренса кальция к клиренсу креатинина).

Недостаточная информированность специалистов в этом вопросе приводит к ненужным диагностическим мероприятиям и назначению необоснованного хирургического лечения. Молекулярно-генетическое исследование позволяет в ряде случаев уточнить диагноз, однако является дорогостоящим и не полностью охватывает возможные генетические изменения.

Представленные в статье клинические ситуации являются наглядным примером постановки диагноза на основании клинической картины и рутинных лабораторных данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
2. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
3. Foley TP, Harrison HC, Arnaud CD, Harrison HE. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr*. 1972;81(6):1060-1067. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(72\)80232-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(72)80232-4)
4. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1108-1112. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117062>
5. Kobayashi M. Two Novel Missense Mutations in Calcium-Sensing Receptor Gene Associated with Neonatal Severe Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2716-2719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.82.8.2716>
6. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):359-370. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834c3c7c>
7. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial Hypercalcemia and Hypercalciuria Caused by a Novel Mutation in the Cytoplasmic Tail of the Calcium Receptor*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):2042-2047. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6477>
8. Mahajan A, Buse J, Kline G. Parathyroid hormone-dependent familial hypercalcemia with low measured PTH levels and a presumptive novel pathogenic mutation in CaSR. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):203-207. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05170-9>
9. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population. *Am J Hum Genet*. 2020;106(6):734-747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.04.006>
10. Tóke J, Czirájk G, Enyedi P, Tóth M. Rare diseases caused by abnormal calcium sensing and signalling. *Endocrine*. 2021;71(3):611-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02620-5>
11. Brown EM. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*. 1991;71(2):371-411. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.2.371>
12. Thakker RV, Bringham FR, Juppner H. *Endocrinology: Adult & Pediatric*. Philadelphia, PA, USA: Saunders/Elsevier; 2016.
13. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3355-3367. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57407>
14. Riccardi D, Valenti G. Localization and function of the renal calcium-sensing receptor. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):414-425. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.59>
15. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G Protein-Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53(1):531-556. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032112-135923>
16. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical Profiling of G Protein-Coupled Receptor Expression. *Cell*. 2008;135(3):561-571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.040>
17. D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, et al. Identification and Functional Characterization of Novel Calcium-Sensing Receptor Mutations in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Autosomal Dominant Hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1309-1318. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8280>
18. Brown EM. Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in Normal and Abnormal Parathyroid Tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(3):572-581. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-56-3-572>
19. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(3):R127-R142. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-16-0124>
20. Conigrave AD, Ward DT. Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):315-331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.010>
21. Breitwieser GE. The calcium sensing receptor life cycle: Trafficking, cell surface expression, and degradation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(3):303-313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.03.003>
22. Pollak MR, Brown EM, Chou Y-HW, et al. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*. 1993;75(7):1297-1303. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90617-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90617-Y)
23. Marx SJ, Goltzman D. Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):22-37. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3650>
24. Huang Y, Breitwieser GE. Rescue of Calcium-sensing Receptor Mutants by Allosteric Modulators Reveals a Conformational Checkpoint in Receptor Biogenesis. *J Biol Chem*. 2007;282(13):9517-9525. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M609045200>
25. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):609-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.004>
26. Alon US, VanDeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1747-1750. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1547-5>
27. Timmers HJ, Karperien M, Hamdy NA, et al. Normalization of serum calcium by cinacalcet in a patient with hypercalcaemia due to a de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor. *J Intern Med*. 2006;260(2):177-182. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01684.x>
28. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary hyperparathyroidism syndromes. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.003>
29. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
30. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):713-720. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03259.x>

31. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580-3594. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1415>
32. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):129-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.006>
33. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, et al. Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):421-431. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0223>
34. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations Affecting G-Protein Subunit $\alpha 11$ in Hypercalcemia and Hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2476-2486. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300253>
35. Gorvin CM, Cranston T, Hannan FM, et al. A G-protein Subunit- $\alpha 11$ Loss-of-Function Mutation, Thr54Met, Causes Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2). *J Bone Miner Res.* 2016;31(6):1200-1206. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2778>
36. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet Rectifies Hypercalcemia in a Patient With Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 2 (FHH2) Caused by a Germline Loss-of-Function Ga 11 Mutation. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):32-41. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3241>
37. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet.* 2013;45(1):93-97. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2492>
38. Hendy GN, Canaff L, Newfield RS, et al. Codon Arg15 Mutations of the AP2S1 Gene: Common Occurrence in Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Cases Negative for Calcium-Sensing Receptor (CASR) Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):E1311-E1315. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1120>
39. Gorvin CM, Rogers A, Hastoy B, et al. AP2s Mutations Impair Calcium-Sensing Receptor Trafficking and Signaling, and Show an Endosomal Pathway to Spatially Direct G-Protein Selectivity. *Cell Rep.* 2018;22(4):1054-1066. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.089>
40. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcaemia type 3 (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5079-5092. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv226>
41. Pallais JC, Kemp EH, Bergwitz C, et al. Autoimmune Hypocalciuric Hypercalcemia Unresponsive to Glucocorticoid Therapy in a Patient with Blocking Autoantibodies against the Calcium-Sensing Receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):672-680. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1739>

Рукопись получена: 11.05.2022. Одобрена к публикации: 17.06.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

Свиридонова Марина Александровна, к.м.н. [Marina A. Sviridonova, MD, PhD]; адрес: Россия, 125124, Москва, 1-я улица Ямского Поля, д. 15, с. 4 [address: 125124, 15/4 1th street Yamskogo Polya, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7005-431X>; SPIN-код: 3717-2510; e-mail: marsendoc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Свиридонова М.А. Синдром гипокальциурической гиперкальциемии. Редкость ли? Два клинических случая в амбулаторной практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13125>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sviridonova MS. Syndrome of hypocalciuric hypercalcemia. Is it rare? Two clinical cases in an outpatient clinic. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):24-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13125>

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ И ПОСТМЕНОПАУЗА КАК ПРИЧИНЫ ОТСРОЧЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАНГИПОПИТУИТАРИЗМА У ПАЦИЕНТКИ С ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

© Е.Г. Рыжкова^{1*}, Д.О. Ладыгина^{1,2}

¹Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

²Клиника Фомина, Москва, Россия

Гипопитуитаризм — состояние полного или частичного дефицита гормонов гипофиза, включающее надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз, гипогонадизм, недостаточность гормона роста и, реже, несахарный диабет.

В статье описан клинический случай гипопитуитаризма вследствие образования гипофиза у женщины в постменопаузе. Сложности диагностики гипопитуитаризма были обусловлены наличием в анамнезе первичного гипотиреоза, в результате чего первый из выявленных компонентов пангипопитуитаризма (центральный гипотиреоз) длительное время расценивался как лабораторный признак медикаментозного тиреотоксикоза. Неспецифический характер клинических симптомов, а также относительно редкое сочетание эндокринных заболеваний стали причиной длительно-го обследования и отсроченной диагностики образования хиазмально-селлярной области.

Вопрос о том, является ли развитие гипопитуитаризма у пациентов с гормонально-неактивными образованиями гипоталамо-гипофизарной области показанием к нейрохирургическому вмешательству, остается спорным. Принятие решения проводится с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента. В приведенном клиническом случае была выбрана консервативная тактика с проведением заместительной терапии недостаточности глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; гипопитуитаризм; гормонально-неактивное образование гипофиза; центральный гипотиреоз; первичный гипотиреоз; постменопауза.

PRIMARY HYPOTHYROIDISM AND POSTMENOPAUSE AS THE CAUSES OF DELAYED DIAGNOSIS OF PANHYPOPITUITARISM IN A PATIENT WITH NONFUNCTIONAL PITUITARY ADENOMA

© Ekaterina G. Ryzhkova^{1*}, Darja O. Ladygina^{1,2}

¹Central Clinical Hospital of the Management Affairs of President Russian Federation, Moscow, Russia

²Fomin Women's Health Clinic, Moscow, Russia

Hypopituitarism is a state of complete or partial deficiency of pituitary hormones, including adrenal insufficiency, hypothyroidism, hypogonadism, growth hormone deficiency, and, rarely, diabetes insipidus.

The article describes a clinical case of hypopituitarism due to a pituitary tumor in a postmenopausal woman. Difficulties in diagnosing hypopituitarism were due to a history of primary hypothyroidism. The first identified component of panhypopituitarism in the patient, (central hypothyroidism) had previously been seen as laboratory indications of medication-induced hyperthyroidism.

The non-specific nature of the clinical symptoms, as well as a relatively rare combination of endocrine diseases, led to a long examination period and delayed diagnosis of the pituitary tumor.

Whether the development of hypopituitarism in a patient with a nonfunctional pituitary tumor is an indication for transphenoidal pituitary surgery remains a controversial issue. The decision for surgery is made taking into account the characteristics of the course of the disease in a particular patient. In this clinical case, a conservative tactic was chosen with hormone replacement therapy for glucocorticoid and thyroid deficiency.

KEYWORDS: case report; hypopituitarism; nonfunctional pituitary tumor; central hypothyroidism; primary hypothyroidism; postmenopause.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипопитуитаризм возникает в результате полного или частичного дефицита гормонов гипофиза и включает надпочечниковую недостаточность, гипотиреоз, гипогонадизм, недостаточность гормона роста и, реже, несахарный диабет. Развитие заболевания обусловлено нарушением либо непосредственно секреторной функции гипофиза, либо стимулирующего воздействия гипо-

таламуса, что проявляется недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы [1].

Аденома гипофиза, хирургические вмешательства и лучевая терапия в области гипоталамо-гипофизарной системы являются наиболее частыми причинами гипопитуитаризма у взрослых. Профиль недостаточности гормонов гипофиза зависит от места повреждения в пределах гипоталамо-гипофизарной оси и характера

патологического процесса [2]. В Европе распространенность дефицита гормонов передней доли гипофиза составляет 45,5 случая на 100 000 человек, ежегодная заболеваемость — от 4 до 21 случаев на 100 000 населения [3].

Диагностика гипопитуитаризма основана на оценке клинической картины и данных лабораторных методов исследования. Зачастую пациенты с нарушением секреции гормонов аденогипофиза имеют неспецифические и/или стерые симптомы. Это затрудняет выделение патогномоничных признаков дефицита гормонов и приводит к несвоевременной постановке диагноза [4]. Особенно сложно заподозрить гипопитуитаризм у пациентов пожилого и старческого возраста, а также при наличии первичной недостаточности периферических эндокринных желез.

В данной статье описан клинический случай пангипопитуитаризма у женщины в постменопаузе с длительным анамнезом первичного гипотиреоза. Описываемое клиническое наблюдение представляет интерес в связи со сложностью своевременной диагностики гипопитуитаризма в пожилом и старческом возрасте, особенно при наличии первичной недостаточности одного из гипофиз-зависимых органов вследствие аутоиммунного заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 69 лет, находилась на лечении в клиническом санатории Московской области в июле 2021 г. Направлена к врачу-эндокринологу с жалобами на общую слабость; эпизодическую головную боль, купируемую приемом ненаркотических анальгетиков; сниженный аппетит; острые переживания любых жизненных ситуаций; пробуждения ночью, сопровождающиеся ощущением нехватки воздуха, жаром в теле, чувством страха, позывами на мочеиспускание и повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов.

Со слов пациентки, в 19 лет впервые выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 10 мкМЕ/мл, диагностирован первичный гипотиреоз, назначена заместительная терапия левотироксином натрия 50 мкг в сутки. При регулярном определении уровня ТТГ находился в референсном интервале, доза левотироксина натрия не корректировалась.

По данным предоставленной медицинской документации от мая 2013 г., ТТГ 4,8 мкМЕ/мл (0,46–4,68). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы — объем 11 мл, эхографические признаки диффузных изменений паренхимы по типу тиреоидита. Доза левотироксина натрия была увеличена до 75 мкг в сутки.

Вышеописанные жалобы стали беспокоить с 2019 г. после перенесенной стрессовой ситуации. Тогда же была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой структурных изменений гипофиза не выявлено.

При гормональном исследовании в январе 2019 г. уровень ТТГ составил 5 мкМЕ/мл (0,46–4,68), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) 289 МЕ/мл (менее 5,6 МЕ/мл). По месту жительства доза левотироксина натрия была увеличена до 88 мкг в сутки. В связи с ухудшением общего самочувствия с апреля 2021 г. прово-

дились неоднократное исследование функции щитовидной железы (табл. 1) и коррекция заместительной терапии. Предпринималась попытка отмены левотироксина с дальнейшим возобновлением приема препарата по рекомендации эндокринологов различных лечебных учреждений.

При осмотре на момент госпитализации в санаторий в июле 2021 г. клинические признаки акромегалии, гиперкортицизма отсутствовали. Подкожножировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Рост 174 см, вес 74 кг (ИМТ=24,3 кг/м²). Оволосение по женскому типу, вторичные половые признаки развиты правильно. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, плотная, неоднородная. В остальном по органам и системам без особенностей.

По данным гинекологического анамнеза, у пациентки было 5 беременностей, из них 3 завершились срочными родами и 2 — медицинскими абортами. На момент обращения в постменопаузу длительностью 14 лет.

На момент поступления, помимо левотироксина натрия в дозе 25 мкг в сутки, пациентка принимала селективный ингибитор обратного захвата серотонина пароксетин, ситуационно — анксиолитик бензодиазепиновой ряда и гидроксизина гидрохлорид, а также комбинированную антигипертензивную терапию.

Результаты гормонального анализа крови от июля 2021 г. свидетельствовали о наличии центрального гипотиреоза (табл. 1). При биохимическом исследовании — признаки дислипидемии: повышение уровня общего холестерина до 7,4 ммоль/л, триглицеридов до 2,39 ммоль/л; повышение уровня печеночных трансаминаз до 1,5 норм. Результаты общеклинических анализов крови и мочи без клинически значимых изменений.

В связи с повторяющимися эпизодами панических атак в ночное время пациентка консультирована психиатром. Диагностировано генерализованное тревожное расстройство, проведена коррекция терапии.

С целью уточнения этиологии центрального гипотиреоза проведена МРТ гипофиза: в аксиальной и коронарной плоскостях в T2-, T2d-f- и T1-режимах, интраселлярно, с распространением супраселлярно определяется объемное образование неправильной округлой формы с четкими, неровными контурами, неоднородной структуры, размерами 1,4×1,1×1,2 см, пониженного МР-сигнала в режиме T1, повышенного в T2, T2df. Отмечаются признаки объемного воздействия: сглажено супраселлярное цистернальное пространство, хиазма отнесена кверху, воронка гипофиза отнесена вправо. После введения контрастного вещества отмечается слабое неоднородное накопление последнего небольшой зоной, размером до 4 мм (рис. 1 в, г).

При мультиспиральной компьютерной томографии надпочечников структурных изменений не выявлено.

При расширенном гормональном исследовании определялись гиперпролактинемия до 5 норм, снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (табл. 1). Адrenокортикотропный гормон (АКТГ), базальный кортизол сыворотки, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1) и паратиреоидный гормон (ПТГ) находились в пределах референсного интервала (табл. 1). Исключение феномена макропролактинемии не проводилось. Повышение

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

Показатели	2013	2019	2021							Референсный интервал
		Январь	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Ноябрь	
Гормональное исследование										
ТТГ, мкМЕ/мл	4,8	5	0,015	0,015	0,01	0,2				0,46–4,68
Св.Т4, пмоль/л			13,1	5,93	7,69	5,96	14,7	16,9	20,20	10–28,2
Св.Т3, пмоль/л										
АКТГ, пг/мл						18,3		7,62		0–46
Кортизол крови, нмоль/л						182		81,2; 82,3		138–690
ПРЛ, мкМЕ/мл						1479		64,7		102–496
ЛГ, мМЕ/мл						0,48				7,7–59
ФСГ, мМЕ/мл						2,33				14,8–25,8
ИФР1, нг/мл						62,9				37–219
ПТГ, пг/мл						34,97				15–65
Биохимическое исследование										
Натрий, ммоль/л						139		140,08	141,9	136–145
Калий, ммоль/л						4,4		4,42	4,5	3,5–5,1
Глюкоза, ммоль/л						4,96		4,97	4,6	3,9–6,1
Проводимое лечение, доза										
Левотироксин натрия, мкг/сут	75	88	отмена	62,5	25	75	100	100	100	
Гидрокортизон, мг/сут								15	15	

Сокращения: св. Т3 — свободный трийодтиронин.

уровня пролактина (ПРЛ) было расценено как вторичная гиперпролактинемия вследствие сдавления ножки гипофиза и нарушения транспорта дофамина.

23.07.2021 г. пациентка консультирована в НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко. По данным осмотра нейроофтальмолога в ходе компьютерной периметрии сужений полей зрения не выявлено. Острота зрения: OD 0,7 D, OS до 0,7 D. По заключению нейрохирурга абсолютных показаний к проведению хирургического вмешательства на момент осмотра нет, рекомендовано динамическое наблюдение (проведение МРТ гипофиза и компьютерной периметрии через 6 мес).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных был сформулирован следующий диагноз: эндосупраселлярная опухоль гипофиза (гормонально-неактивная). Смешанный гипогонадизм (первичный, вторичный). Гипотиреоз сочетанного генеза (первичный, вторичный). Вторичная гиперпролактинемия.

Принимая во внимание отсутствие нарушений зрительной функции и желание пациентки, рекомендована консервативная тактика: назначение агониста дофаминовых рецепторов (каберголин) 0,25 мг 2 раза в неделю с постепенным увеличением дозы до антипролиферативной (3,5 мг в неделю) под контролем переносимости; заместительная терапия левотироксином натрия 75 мкг в сутки.

В ходе пребывания пациентки в санатории отмечены эпизоды снижения артериального давления до 100/70 мм рт. ст., были отменены антигипертензивные препараты. Учитывая генерализованное тревожное расстройство, рекомендовано продолжить прием антидепрессанта эсциталопрама в дозе 10 мг в сутки и анксиолитика бензодиазепинового ряда ситуационно.

В дальнейшем пациентка наблюдалась амбулаторно по месту жительства. По результатам гормонального исследования от августа 2021 г. увеличены дозы левотироксина натрия и каберголина (табл. 1). Отмечались колебания АД от 90/60 мм рт. ст. до 130/80 мм рт. ст.

С середины сентября 2021 г. развилась тенденция к снижению АД до 80/50 мм рт.ст в дневные часы, присоединилось ощущение скованности в суставах, выросла общая слабость, неспособность выполнения обычных дел по дому. По результатам исследования уровня АКТГ и кортизола сыворотки двукратно подтверждена надпочечниковая недостаточность (НН). Уровень свободного тироксина (св.Т4), глюкозы и электролитов находился в пределах референсного интервала (табл. 1). Рекомендован прием гидрокортизона внутрь 10 мг утром и 5 мг в 14.00, на фоне чего отмечены улучшение самочувствия, стабилизация АД в пределах 110/70–130/80 мм рт.ст.

В ноябре 2021 г. пациентка по собственному желанию в одной из клиник г. Москвы выполнила МРТ

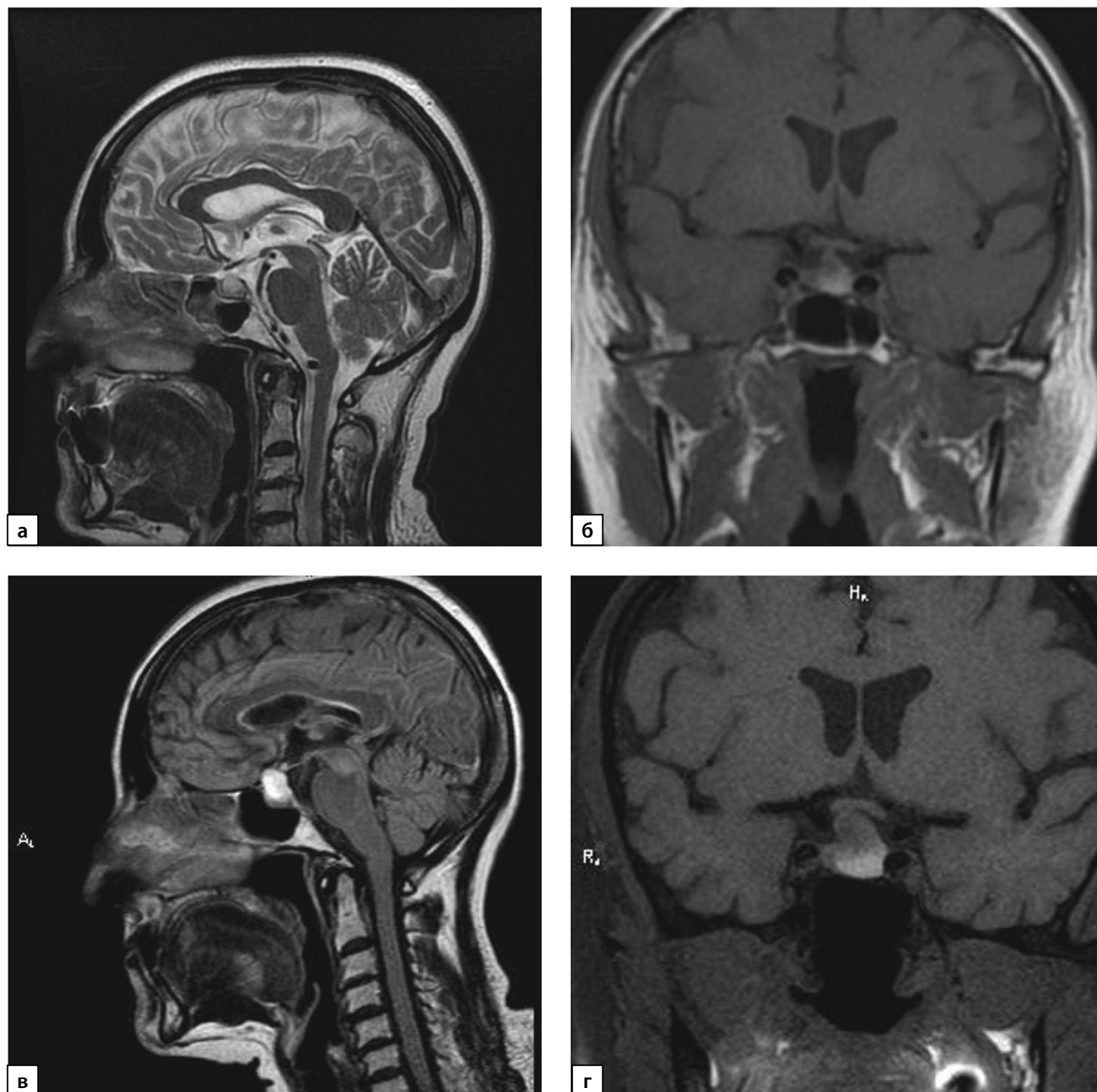


Рисунок 1. МРТ от 2019 г.: а) T2-ВИ, сагиттальный срез; б) T1-ВИ, корональный срез. МРТ от 2021 г.: в) T2 FLAIR-ВИ, сагиттальный срез; г) T1-ВИ, корональный срез.

Примечание. ВИ — взвешенное изображение.

головного мозга. Сохраняется МР-картина эндосупраселлярного объемного образования размерами 18×13×14 мм, в дифференциальный диагноз следует включить макроаденому гипофиза и краниофарингиому. При сравнении с представленными снимками МРТ от 11.11.2019 г. отмечается увеличение размеров образования, от 27.07.2021 г. — динамических изменений нет. Таким образом, ревизия МРТ исследования от 2019 г. свидетельствовала об имевшемся, но не описанном ранее образовании гипофиза меньших размеров (рис. 1а, б).

Тогда же при повторном осмотре офтальмологом с проведением компьютерной периметрии нейроофтальмологическая симптоматика отсутствовала.

При лабораторном обследовании: уровень св.Т4 находился в верхнем квартиле референсного диапазона,

глюкоза и электролиты — в пределах референсного интервала (табл. 1). Консультирована нейрохирургом: операция может быть проведена в связи с ростом образования по сравнению с 2019 г., прилеганием его к зрительному перекресту и развитием гипопитуитаризма. Учитывая отказ пациентки от хирургического вмешательства и отсутствие нарушений полей зрения, рекомендовано продолжить прием левотироксина натрия и гидрокортизона в прежних дозах, каберголина с постепенным увеличением дозы до 3,5 мг в неделю; контроль МРТ головного мозга и исследование полей зрения через 6 месяцев.

На фоне коррекции терапии анксиолитиками и антидепрессантами исчезли ночные панические атаки. Достигнуты стабильные цифры АД, пациентка вернулась к прежнему уровню физической активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики гормонально-неактивных образований гипофиза в постменопаузе. Особенностью данного случая стало развитие образования гипоталамо-гипофизарной области у пациентки с первичным гипотиреозом в постменопаузе, что отсрочило своевременную постановку диагноза.

Среди опухолей хиазмально-селлярной области причиной недостаточности тропных гормонов передней доли гипофиза чаще всего является гормонально неактивная аденома гипофиза [2]. Другими причинами гипопитуитаризма у взрослых могут быть повреждение гипоталамо-гипофизарной области вследствие травмы, облучения или хирургического вмешательства, развития инфекционных и аутоиммунных заболеваний [4].

При наличии опухоли гипофиза основными предполагаемыми патофизиологическими механизмами дефицита гормонов являются сжатие воротной системы в ножке гипофиза, прямое механическое давление или повреждение железы опухолевой массой, повышенное внутриселлярное давление и очаговый некроз вследствие длительного пережатия воротной вены [5].

Клиническая картина недостаточности тропных гормонов в сравнении с нарушением функции периферических эндокринных желез характеризуется более мягким течением и стертой симптоматикой.

В подавляющем большинстве случаев нарушение секреции тропных гормонов гипофиза происходит по классической модели: в первую очередь и наиболее часто уменьшается продукция соматотропного гормона, за которым следует дефицит гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), далее ТТГ, АКТГ и ПРЛ [5]. Однако из данного правила могут быть исключения, обусловленные этиологией процесса в хиазмально-селлярной области [1].

Исходя из «классической» последовательности нарушения секреции гормонов гипофиза на фоне роста опухоли, у взрослых первые симптомы гипопитуитаризма обусловлены дефицитом гонадотропных гормонов, что включает нарушение менструальной функции у женщин, низкий уровень тестостерона у мужчин и бесплодие вне зависимости от пола.

Учитывая возраст пациентки, клинические проявления дефицита гонадотропинов отсутствовали. Наиболее частыми клиническими проявлениями образования гипофиза размером более 1 см в возрасте после 50 лет являются симптомы масс-эффекта, которых также не наблюдалось у данной пациентки [6].

Первичным лабораторным проявлением гипопитуитаризма в представленном случае было развитие центрального гипотиреоза (ЦГ). ЦГ характеризуется нарушением синтеза тиреоидных гормонов вследствие недостаточности стимулирующего действия ТТГ на неизмененную щитовидную железу. Причиной могут быть функциональные или структурные нарушения гипоталамуса (третичный гипотиреоз), следствием чего является нарушение секреции тиролиберина и/или гипофиза (вторичный гипотиреоз), с нарушением секреции ТТГ [7].

Клинические признаки ЦГ, как и первичного, весьма неспецифичны и не могут служить достоверным крите-

рием постановки диагноза. Диагностическим критерием ЦГ является сочетание низкого уровня св.Т4 с низким или нормальным уровнем ТТГ [7, 8].

В представленном клиническом примере на фоне приема различных доз левотироксина натрия отчетливо прослеживались типичные лабораторные признаки ЦГ. Примечательно, что на момент обследования пациентка длительное время принимала левотироксин натрия по поводу первичного гипотиреоза (ПГ) в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Ситуация была расценена как медикаментозный тиреотоксикоз, в связи с чем левотироксин натрия неоднократно отменялся или снижалась его доза. Оценка только уровня ТТГ, что является общепринятой практикой при ПГ, также послужило одной из причин отсроченной диагностики ЦГ у пациентки [9, 10].

Несоответствие динамики лабораторных показателей типичной картине, наблюдаемой при лечении ПГ, позволило заподозрить, а затем и подтвердить ЦГ. После этого контроль адекватности заместительной терапии проводился по уровню св.Т4. Целью проводимой заместительной терапии является значение св.Т4 в верхнем квартиле референсного диапазона [7–9].

Согласно ряду рекомендаций, перед назначением левотироксина натрия пациентам с ЦГ, имеющим образование гипофиза, рекомендовано исключение НН [1, 8, 9]. В случае, если сопутствующая центральная надпочечниковая недостаточность (ЦНН) не исключена, лечение гипотиреоза рекомендовано начинать только после эмпирического назначения глюкокортикостероидов во избежание развития острой НН. Это обусловлено тем, что гормоны щитовидной железы ускоряют метаболизм кортизола в печени и их назначение может спровоцировать развитие острой НН у пациентов с частично утраченной секрецией АКТГ [1].

Точкой «cut off», при которой диагноз ЦНН высоковероятен и проведение функциональных проб не показано, является уровень кортизола сыворотки крови в ранние утренние часы (06.00–08.00) менее 83 нмоль/л (3 г/дл) в сочетании с нормальным или низким уровнем АКТГ [1]. В описываемом примере пероральный гидрокортизон добавлен к лечению через 2 мес после выявления ЦГ в связи с клиническими и лабораторными признаками ЦНН. Уровень кортизола крови утром при двукратном определении составлял менее 83 нмоль/л, а уровень АКТГ находился в нижнем квартиле референсного интервала.

Учитывая склонность к более низким значениям АД, что потребовало отмены антигипертензивной терапии, низконормальный уровень кортизола (182 нмоль/л) и натрия (139 ммоль/л) в сыворотке на момент выявления ЦГ, можно предположить, что у пациентки уже была ЦНН. Таким образом, имелись показания к назначению гидрокортизона перед увеличением дозы левотироксина натрия. Следует отметить, что пациентка по своей инициативе неоднократно консультировалась у различных нейрохирургов и эндокринологов в специализированных медицинских учреждениях, в части из которых ей было рекомендовано прекратить прием гидрокортизона, несмотря на вышеописанные клинические и лабораторные признаки НН. Это подчеркивает важность вынесенной на обсуждение темы.

Большинство случаев пангипопитуитаризма, вызванных гормонально-неактивными образованиями хиазмально-селлярной области, характеризуется повышением уровня ПРЛ, что обычно обусловлено нарушением транспорта дофамина [1]. Несмотря на то что причинами гиперпролактинемии в описываемом случае могли явиться как гипотиреоз в стадии декомпенсации, так и прием антидепрессанта, нарушение транспорта дофамина является наиболее вероятной причиной. При этом уровень ПРЛ при первичном определении менее 2000 мЕд/л и его снижение после начала приема каберголина до 64,7 мкМЕ/мл (102–496) также подтверждают вторичный характер его повышения [11, 12].

Вопрос о проведении хирургического лечения в случае развития гипопитуитаризма как единственного клинического проявления нефункционирующего образования хиазмально-селлярной области остается спорным [13]. По данным Huang W. et al. [14], частота восстановления секреции тропных гормонов у этой категории пациентов после транссфеноидального вмешательства широко варьирует.

Учитывая отсутствие гарантии восстановления секреторной функции передней доли гипофиза после хирургического лечения, гипопитуитаризм не может рассматриваться в качестве абсолютного показания к оперативному вмешательству [14]. При этом необходимость проведения адекватной заместительной терапии не зависит от выбранной тактики [13].

Имеются литературные данные о том, что нормальный или умеренно повышенный уровень ПРЛ до операции предполагает адекватный (сохраненный) гипофизарный резерв и прогнозирует более высокий шанс восстановления секреторной функции аденогипофиза [15].

Интимное прилегание образования к хиазме в представленном клиническом случае может рассматриваться в качестве относительного показания к оперативному лечению. Однако данная тактика чаще применяется у молодых пациентов в связи с большей вероятностью увеличения опухоли, в то время как у пациентов старше 65 лет выше риск послеоперационных осложнений [13, 16, 17].

Согласно рекомендациям Российского общества эндокринологов и международного эндокринологического общества, абсолютным показанием к хирургическому лечению у пациентов с инциденталомами гипофиза является наличие зрительных нарушений [13, 16].

При наличии гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза и отсутствии абсолютных показаний к нейрохирургическому лечению может быть рекомендован прием агонистов дофамина с антипролиферативной целью,

с достижением дозы каберголина 3,5 мг в неделю [16]. Назначение агонистов дофамина пациентам с гормонально-неактивными образованиями гипофиза обосновано экспрессией дофаминовых рецепторов 2 типа в данном типе опухоли [18]. Несколько клинических исследований показало, что назначение бромокриптина в дозе от 15 до 60 мг в сутки при первичном лечении гормонально-неактивных образований гипофиза приводило к стабилизации размеров опухоли. У 28–67% пациентов, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство, лечение каберголином приводило к уменьшению размеров опухоли более чем на 25% [19]. С учетом относительно больших размеров образования у данной пациентки, его прилегания к хиазме, было решено назначить каберголин в антипролиферативной дозе (3,5 мг в неделю) с последующим динамическим наблюдением под контролем переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае образование гипофиза было диагностировано благодаря выявлению одного из компонентов гипопитуитаризма — ЦГ, несмотря на длительный анамнез ПГ и проведение обследования в период менопаузы.

Мы полагаем, что разбор данного клинического случая обратит внимание на проблему своевременной диагностики гормонально-неактивных образований гипофиза в пожилом и старческом возрасте как в общей массе, так и у пациентов с другими эндокринными заболеваниями.

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. Рыжкова Е.Г. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи; Ладыгина Д.О. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи;

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888–3921. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
2. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet.* 2016;388(10058):2403–2415. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30053-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30053-8)
3. Regal M, Páramo C, Sierra SM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(6):735–740. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
4. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):R269–R282. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1065>
5. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(4):443–455. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.443>
6. Araujo-Castro M, Berrocal VR, Pascual-Corrales E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones (Athens).* 2020;19(2):145–155. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00168-8>
7. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect.* 2019;8(2):R44–R54. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0515>

8. Persani L, Brabant G, Dattani M, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-237. doi: <https://doi.org/10.1159/000491388>
9. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2021. — Т. 17. — №.1. — С. 4-13. [Fadeev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, et al. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(1):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12702>
10. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
11. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №.6. — С. 19-26. [Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>
12. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №.3. — С. 57-68. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, et al. Pituitary incidentalomas: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):57-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561357-68>
14. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018;21(2):162-167. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0856-0>
15. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(1):47-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.003>
16. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):894-904. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1048>
17. Stalldecker G, Ballarino C, Diez S, Mallea-Gil MS. Adenomas hipofisarios en pacientes añosos [Pituitary adenomas in elderly patients]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(3):191-196.
18. Flores-Martinez Á, Venegas-Moreno E, Dios E, et al. Quantitative Analysis of Somatostatin and Dopamine Receptors Gene Expression Levels in Non-functioning Pituitary Tumors and Association with Clinical and Molecular Aggressiveness Features. *J Clin Med*. 2020;9(9):3052. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9093052>
19. Giraldi EA, Ioachimescu AG. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):453-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.006>

Рукопись получена: 16.05.2022. Одобрена к публикации: 05.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Рыжкова Екатерина Геннадьевна [Ekaterina G. Ryzhkova, MD]; адрес: 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15 [address: 15 Marshal Tymoshenko street, Moscow, 121359, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-1692>; SPIN-код: 1903-2007; e-mail: e.g.ryzhkova@bk.ru

Ладыгина Дарья Олеговна, к.м.н. [Daria O. Ladygina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>; SPIN-код: 7958-9435; e-mail: d8050005@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Рыжкова Е.Г., Ладыгина Д.О. Первичный гипотиреоз и постменопауза как причины отсроченной диагностики пангипопитуитаризма у пациентки с гормонально-неактивной аденомой гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13128>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ryzhkova EG, Ladygina DO. Primary hypothyroidism and postmenopause as the causes of delayed diagnosis of panhypopituitarism in a patient with nonfunctional pituitary adenoma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13128>

ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЦЕНТРАЛЬНЫМ НЕСАХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Н.Н. Катамадзе*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Диагностика и дифференциальная диагностика пациентов с несахарным диабетом нередко представляют собой сложную задачу для врачей различных специальностей. Данный клинический случай посвящен описанию пациента с длительным анамнезом идиопатического несахарного диабета центрального генеза, у которого резко снизилась потребность в десмопрессине за последний год наблюдения. Проведение проб с осмотической стимуляцией (тест с водной депривацией, инфузионная проба с гипертоническим раствором) позволило ответить на вопрос о сохранении заболевания, а также определить дальнейший план ведения с учетом физиологических особенностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несахарный диабет; десмопрессин; проба с гипертоническим раствором; тест с водной депривацией.

DIAGNOSIS AND TACTICS OF MANAGING A PATIENT WITH CENTRAL DIABETES INSIPIDUS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

© Nino N. Katamadze*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diagnosis and differential diagnosis of patients with diabetes insipidus is often a difficult task for the endocrinologist. This case report focuses on a patient with a long history of central idiopathic diabetes insipidus who had a substantial decrease in desmopressin requirements during the last year of follow-up. Conducting tests with osmotic stimulation (test with water deprivation, infusion test with hypertonic solution) made it possible to answer the question of the persistence of the disease, as well as to determine a further management plan, taking into account the physiological characteristics of our patient.

KEYWORDS: diabetes insipidus; desmopressin; hypertonic saline test; water deprivation test.

ВВЕДЕНИЕ

Центральный несахарный диабет (ЦНД) — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект синтеза или секреции вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи [1].

Сложная регуляция водно-электролитного обмена затрагивает различные уровни эндокринного управления. Для правильной дифференциальной диагностики требуется проведение осмотических функциональных тестов.

Мы представляем клинический случай пациента с ЦНД со снижением потребности в терапии синтетическим аналогом эндогенного антидиуретического гормона (АДГ), десмопрессином, через многие годы после манифестации заболевания и лечения постоянными дозами препарата.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., 55 лет поступил в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, потливость и апатию. Считает себя больным с 1983 г. (возраст — 39 лет), когда появились жажда, полидипсия до 8 л в сутки, полиурия, снижение массы тела на 7 кг, общая слабость. При

обращении к эндокринологу на основании лабораторно подтвержденной гипотонической полиурии и отсутствия данных за сахарный диабет диагностирован несахарный диабет и инициирована терапия десмопрессином в виде назальных капель (Адиуретин) по 2 капли интраназально 2 раза в сутки. Через много лет пациент был переведен на сублингвальную форму десмопрессина в эквивалентной по клинической активности суточной дозировке 120 мкг. За последние годы отмечает значимое изменение самочувствия, связанное с уменьшением потребности в препарате, это послужило основой для госпитализации с целью подтверждения ремиссии несахарного диабета.

Объективный статус: Сознание ясное. Положение активное. Масса тела 92,0 кг. Рост 172 см. Индекс массы тела 31,1 кг/м² (ожирение I). Температура тела 36,6°C. Кожные покровы чистые, без особенностей. Склеры обычной окраски. Видимые слизистые оболочки розовые. Зев чистый. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, в размерах не увеличена, узловые образования не пальпируются. Перкуссия и аускультация сердца и легких без особенностей. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 73 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. **St. localis:** клинических признаков дегидратации не выявлено.

В базальных условиях на фоне свободного питьевого режима в биохимическом анализе крови — концентрации основных электролитных параметров в пределах референсных значений при сниженных показателях

плотности и осмоляльности мочи (табл. 1 и 2). Суточный диурез на фоне приема 15 мкг десмопрессина под язык по потребности (в среднем 1 раз в сутки) составил 2,5 л.

Для подтверждения/исключения персистенции ЦНД больному проведены две пробы: проба с депривацией жидкости (сухоедением), которая является золотым стандартом для дифференциальной диагностики полиурического синдрома, и дополнительно инфузионная проба с гипертоническим (3%) раствором, целью которой также является отделение здоровых пациентов от имеющих несахарный диабет. В ходе теста с водной депривацией и инфузионной пробы с гипертоническим раствором достигнуто «плато» нарастания осмоляльности мочи до 228 и 337 мОсм/кг соответственно, в то время как лабораторные параметры осмоляльности и Na крови соответствовали состоянию обезвоживания организма с развитием гиперосмоляльности и гипернатриемии (табл. 3, 4). Учитывая выявленные изменения лабораторных параметров, диагноз несахарного диабета был подтвержден.

С целью подтверждения центрального генеза несахарного диабета пациенту выполнен тест с десмопрессином (табл. 5). После приема 0,1 мг десмопрессина под язык до полного рассасывания было достигнуто значимое увеличение осмоляльности мочи на 89 и 178%, на 2 и 4 ч соответственно, что свидетельствует о наличии центральной формы заболевания.

С целью визуализации хиазмально-селлярной области пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), которая не выявила опухолевых или воспалительных образований и аномалий развития головного мозга. Гипофиз имеет нормальные размеры: вертикальный — 5 мм, поперечный — 13 мм, переднезадний — 9,1 мм. Структура аденогипофиза однородная, воронка расположена по средней линии (рис. 1, 2). Отмечено отсутствие типичного сигнала от задней доли гипофиза, а проведение контрастного усиления не выявило каких-либо дополнительных изменений гипоталамо-гипофизарной области, в связи с чем диагноз идиопатического ЦНД у пациента был подтвержден.

ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической практике эндокринологов и врачей многих других специальностей возникает вопрос о дифференциальной диагностике синдрома полидипсии-полиурии. Только при последовательном соблюдении алгоритма диагностики с проведением функциональных проб возможно исключение диагноза первичной полидипсии, проявления которой часто можно спутать с симптомами несахарного диабета. Важность исключения данного диагноза обусловлена тем, что назначение любого лечения

Таблица 1. Результаты биохимического анализа и осмоляльности крови пациента

Параметр	Показатель	Единицы измерения	Референсный интервал
Натрий	139,9	ммоль/л	136–145
Хлориды	106,1	ммоль/л	98–107
Калий	4,5	ммоль/л	3,5–5,1
Белок общий	68,6	г/л	64–83
Мочевина	4,36	ммоль/л	3,2–7,4
Креатинин	100,6	мкмоль/л	63–110
Глюкоза	5,51	ммоль/л	3,1–6,1
Фосфор	1,2	ммоль/л	0,74–1,52
Мочевая кислота	370,28	мкмоль/л	202–416
Кальций общий	2,4	ммоль/л	2,15–2,55
Альбумин	45,2	г/л	35–50

Таблица 2. Результаты общего анализа утренней порции мочи

Параметр	Показатель	Единицы измерения	Референсный интервал
Относительная плотность мочи	1,005	г/мл	1,018–1,03
Осмоляльность мочи	289	мОсм/кг	600–1200
Билирубин	neg	мкмоль/л	0–8,5
Уробилиноген	norm	мкмоль/л	0–34
pH	5	-	5–6
Эритроциты	neg	в мкл	0–10
Кетоны	neg	ммоль/л	0–0,5
Нитриты	Не обнаружены	-	Не обнаружены
Лейкоциты	neg	в 1 мкл	0–25

Таблица 3. Результаты теста с водной депривацией

Время	Вес, кг	Объем мочи, мл	АД (пульс)	Самочувствие	Натрий сыворотки крови, ммоль/л	Осмоляльность плазмы, мОсм/кг	Осмоляльность мочи, мОсм/кг
08:30	89,9	-	100/70 (68)	Удовлетворительное	142,1	294	137
09:30	89,8	220	110/80 (80)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	141
10:30	89,75	300	110/70 (70)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	160
11:30	89,2	370	110/70 (70)	Незначительная жажда и сухость во рту	144,3	295	163
12:30	88,65	340	100/75 (75)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	176
13:30	88,6	150	100/75 (75)	Незначительная жажда и сухость во рту	-	-	191
14:30	88,25	310	100/70 (70)	Сухость во рту, слабость	146,2	300	228

Таблица 4. Результаты пробы с гипертоническим раствором

Время	АД (пульс)	Самочувствие	Натрий сыворотки крови, ммоль/л	Осмоляльность плазмы, мОсм/кг	Осмоляльность мочи, мОсм/кг
09:30	120/85 (64)	Удовлетворительное	140,1	292	212
10:00	120/80 (65)	Удовлетворительное	142,2	296	213
10:30	115/80 (60)	Удовлетворительное	143,2	297	247
11:00	115/80 (65)	Удовлетворительное	145,4	300	337
11:30	125/80 (63)	Удовлетворительное	147,6	307	-

Таблица 5. Протокол теста с 0,1 мг десмопрессина

Время	Вес, кг	Объем мочи (мл)	АД (пульс)	Самочувствие	Осмоляльность мочи, мОсм/кг
17:00	88,3	-	120/80 (63)	Удовлетворительное	431
19:00	88,3	-	115/80 (60)	Удовлетворительное	634

несахарного диабета, будь то десмопрессин или препараты тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств при первичной полидипсии, может повлечь за собой развитие водной интоксикации [1, 2].

У представляемого нами пациента диагноз несахарного диабета был установлен на основании жалоб, свидетельствующих о манифестации заболевания, однако функциональный тест с осмотической стимуляцией не проводился. Учитывая отсутствие черепно-мозговых травм, оперативных вмешательств, образований гипоталамо-гипофизарной области, а также воспалительных заболеваний головного мозга при диагностике заболевания (и в последующие годы жизни) был поставлен диагноз идиопатического несахарного диабета.

Данный клинический случай примечателен тем, что через многие годы после манифестации заболевания потребность в препарате значительно снизилась до 15 мкг в сутки. Обращали на себя внимание отсутствие симпто-

мов несахарного диабета при приеме столь низкой дозы препарата, но усиление полиурии при попытке полной отмены десмопрессина.

Наше внимание также привлекло то, что при манифестации заболевания пациенту был назначен Адиуретин (интраназальные капли десмопрессина), который до появления таблетированной формы являлся наиболее применяемым препаратом десмопрессина, однако его длительное использование сопровождалось раздражением слизистой оболочки носа. Некоторые сложности, связанные с точностью дозирования препарата, требовавшие использования назальных катетеров, затрудняли достижение компенсации заболевания [3, 4].

На данный момент существует 3 наиболее распространенные формы десмопрессина. В 1987 г. была создана таблетированная форма десмопрессина, который существует в двух формах: для приема внутрь и для сублингвального



Рисунок 1. МР-картина хиазмально-селлярной области пациента. Фронтальный срез.

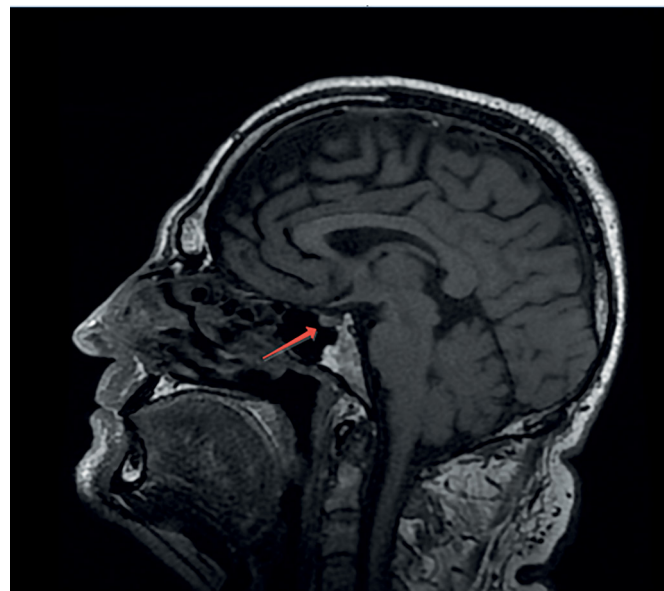


Рисунок 2. МР-картина хиазмально-селлярной области пациента. Сагиттальный срез.

применения. При приеме внутрь десмопрессин характеризуется низкой биодоступностью (от 1 до 5%), а прием с пищей снижает биодоступность еще на 40%, поэтому он обязательно должен приниматься натощак с выдерживанием интервала до приема пищи 30–40 мин или через 2 ч после еды, что не всегда удобно для соблюдения пациентами. Начальная доза — 0,1 мг 2–3 раза в сутки, далее доза подбирается в зависимости от потребностей пациента в препарате и в среднем составляет 0,1–0,2 мг 2–3 раза в сутки [5, 6]. Применение сублингвальной формы препарата осуществляется путем рассасывания под языком, препарат не требуется запивать водой, для оптимизации всасывания необходимо выдержать 15-минутный интервал перед приемом пищи/еды [1]. Начальная доза составляет 60 мкг в 2–3 приема, средняя доза может составить от 60 до 960 мкг/сут [6]. Сравнительно недавно появилась форма интраназального введения десмопрессина в виде дозированного спрея. Начальная доза составляет 10 мкг (1 доза) 1–2 раза в сутки, в среднем пациентам требуется 10–40 мкг/сут. У некоторых пациентов с высокой чувствительностью к десмопрессину возможно применение интраназальных спреев всего лишь 1 раз в сутки, что может существенно влиять на комплаентность пациентов. Кроме того, возможность применения спрея в больших дозировках делает данную форму введения препарата наиболее удобной для пациентов с тяжелыми формами ЦНД [7].

Патогенез идиопатического несахарного диабета неизвестен, предполагается ведущая роль аутоиммунной агрессии к АДГ-секретирующим клеткам крупноклеточных нейронов паравентрикулярного или супраоптического ядер гипоталамуса, которая показана в научных поисковых исследованиях, но до сих пор не разработаны и не внедрены в практику диагностические наборы для подтверждения данного патологического процесса, что приводит к необходимости более частого проведения МРТ для исключения опухолевых или инфильтративных процессов, а аутоиммунный ЦНД остается при этом диагнозом исключения [8, 9].

Важным параметром МРТ, высокоспецифичным для ЦНД, является снижение характерного свечения от нейро-

гипофиза на T1-взвешенных изображениях. Гиперинтенсивность задней доли, наблюдаемая в норме, происходит от наличия секреторных гранул, богатых фосфолипидами, в которых содержится АДГ. При нарушении синтеза и секреции АДГ, а также в ситуациях его повышенных трат (например, декомпенсированный сахарный диабет) такой сигнал пропадает и обе доли имеют одинаковую интенсивность. Таким образом, отсутствие характерного сигнала от нейрогипофиза по данным МРТ головного мозга у представляемого нами пациента дополнительно свидетельствовало о наличии ЦНД.

Данные больших когортных исследований показывают, что в отличие от послеоперационной/посттравматической формы ЦНД, где ремиссия составляет 60–75% [7], клиническое течение заболевания в других случаях, как правило, постоянное. В литературе описаны единичные случаи пациентов с ремиссией ЦНД после многолетнего периода персистенции заболевания [10, 11]. Безусловно, дальнейшие исследования патофизиологии гипоталамо-нейрогипофизарной системы необходимы для изучения патогенеза реверсивного идиопатического несахарного диабета.

Несмотря на то что представляемому пациенту исходно не проводилось функциональное тестирование, эффективность десмопрессина как исходно, так и на протяжении длительного последующего времени лечения без проявлений водной интоксикации и выявления объемных/инфильтративных изменений гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ безапелляционно свидетельствует о правильности постановки диагноза идиопатической формы ЦНД.

Потребность в десмопрессине у пациентов с ЦНД не зависит от параметров водного обмена, таких как объем выделенной/выпитой жидкости, уровень натрия/осмолальность крови, а также демографических показателей или индекса массы тела. Согласно литературным данным, величина антидиуретического эффекта ограничена собственной концентрационной способностью почек человека, которая у пациентов с несахарным диабетом снижена вследствие предшествующего дефицита АДГ. Однако величина осмотического градиента почек существенно

варьирует от пациента к пациенту. Любой гормон нуждается в рецепторах для обеспечения физиологической функции. Таким образом, активность гормона зависит не только от его концентрации, но и от его сродства к рецепторам-мишеням. Кроме того, количество доступных рецепторов может различаться между пациентами и подвергаться изменениям у человека с течением времени. Причиной индивидуальной чувствительности к терапии могут быть и генетические различия в базальном уровне АДГ плазмы. Хорошо известно, что с возрастом снижается высвобождение эндогенного АДГ. Таким образом, возникает вопрос: «Следует ли за возрастным снижением высвобождения вазопрессинового рецепторов 2 типа и AQP-2». Если это так, то пожилые пациенты с сахарным диабетом должны реагировать на более низкие дозы десмопрессина, чем более молодые пациенты [12]. Из вышесказанного можно сделать вывод, что вопрос о причинах столь различной чувствительности пациентов к десмопрессину остается открытым.

Для подтверждения сахарного диабета пациенту проведены тесты с осмотической стимуляцией. Согласно их результатам, в ходе теста с водной депривацией (зафиксировано повышение натрия до 146,2 ммоль/л, осмоляльности крови до 300 мОсм/кг, при максимальной осмоляльности мочи 228 мОсм/кг) и инфузионной пробы с гипертоническим (3%) раствором (повышение натрия крови до 147,6 ммоль/л, повышение осмоляльности крови до 307 мОсм/кг, максимальная осмоляльность мочи — 337 мОсм/кг). На фоне функциональных проб при проявлениях обезвоживания со стороны внутренней среды в виде гипернатриемии и гиперосмоляльности отмечалась одновременная неспособность сконцентрировать мочу, о чем свидетельствовала ее низкая осмоляльность. Из перечисленного выше можно сделать вывод об отсутствии ремиссии сахарного диабета.

На пике обезвоживания (после окончания теста с водной депривацией) проведен тест с десмопрессином, синтетическим аналогом АДГ, активирующим V2R. После приема пациентом 0,1 мг десмопрессина *per os* измеренная осмоляльность мочи через 2 ч составила 431 мОсм/кг, через 4 ч — 634 мОсм/кг, что, согласно критериям дифференциальной диагностики, соответствует сахарному диабету центрального генеза.

Несмотря на значительное снижение потребности в препарате, симптомов передозировки десмопрессином не наблюдалось, отмена терапии в данном случае привела бы к нежелательным последствиям в виде появления полиурии-полидипсии, а также симптомов обезвоживания. Поэтому пациенту было рекомендовано продолжить терапию десмопрессином [13]. По причине индивидуальной чувствительности к препарату крайне важно определять продолжительность действия и потребность в препарате по выраженности симптомов жажды и полиурии у каждого пациента. В случае представляемого нами пациента наблюдаемая повышенная чувствительность к препарату может объясняться различными физиологическими и генетическими факторами, о которых мы упоминали ранее.

Основным условием успеха лечения десмопрессином является купирование симптомов заболевания: избыточной жажды и полиурии. Не следует рассматривать в качестве целей лечения достижение референсных интервалов лабораторных показателей, особенно относительной плотности мочи в каждой из проб анализа мочи

по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с ЦНД на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность плотности мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.) [1].

Учитывая, что подобранная минимально эффективная доза препарата обеспечивает оптимальное качество жизни, мы можем предположить, что у нашего пациента наблюдается высокая чувствительность к десмопрессину. При выписке пациенту рекомендован прием препарата по потребности, и обязательным условием являлось соблюдение питьевого режима по жажде.

Необходимо учитывать, что эндогенный АДГ активен 15 минут, при сохранении потребности в антидиурезе гормон должен быть секретирован дополнительно в нейрोगипофизе. Десмопрессин же активен 8–12 ч, в течение которых он оказывает постоянное антидиуретическое действие, следовательно, выведение излишней жидкости затруднено, во избежание водной интоксикации следует ограничивать объем потребляемой жидкости [14].

Механизм развития водной интоксикации включает в себя задержку воды в почках и увеличение внеклеточной жидкости, что компенсируется повышенной экскрецией Na с мочой. Сочетание задержки воды и экскреции Na приводит к гипонатриемии [15].

С практической точки зрения нужно помнить о том, что при снижении потребности в десмопрессине вследствие высокой чувствительности пациента к терапии важно не допустить развития водной интоксикации, которая может быть опасна вплоть до летального исхода. При выписке пациента необходим строгий инструктаж: прием жидкости должен осуществляться только при жажде, количество выпитой за один прием жидкости не должно превышать 300 мл, также необходимо обсудить с пациентом возможность отсрочки последующей дозы препарата до возникновения симптомов жажды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, течение ЦНД в редких случаях может быть связано с изменением чувствительности к десмопрессину. Важным условием достижения компенсации и безопасного лечения сахарного диабета является подбор формы введения и дозы препарата, который позволит поддерживать максимально комфортное для пациента качество жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №2 — С. 56-71. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):56-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
2. Kennedy RM, Earley LE. Profound Hyponatremia Resulting from a Thiazide-Induced Decrease in Urinary Diluting Capacity in a Patient with Primary Polydipsia. *N Engl J Med*. 1970;282(21):1185-1186. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197005212822107>
3. Short JR, Isles A. Diabetes insipidus treated by DDAVP. *Med J Aust*. 1976;1(20):756-757. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1976.tb141028.x>
4. Harris AS, Hedner P, Vilhardt H. Nasal administration of desmopressin by spray and drops. *J Pharm Pharmacol*. 2011;39(11):932-934. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1987.tb03131.x>
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения препарата Пресайнекс у пациентки с центральным несахарным диабетом // *РМЖ*. — 2011. — Т. 19. — №27. — С. 1714-1716. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Klinicheskiy sluchay primeneniya preparata Presayneks u patsientki s tsentral'nym nesakharnym diabetom. *RMZh*. 2011;19(27):1714-1716. (In Russ.)].
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм*. — 2014. — Т. 11. — №4. — С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):48-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2014448-55>
7. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Кеннет С. Эндокринология по Вильямсу. *Нейроэндокринология*. — М.: Рид Элсивер; 2010. С. 401-418. [Kronenberg GM, Melmed S, Kennet S. *Endokrinologiya po Vil'yamsu. Neyroendokrinologiya*. Moscow: Rid Elsilver; 2010. P. 401-418. (In Russ.)].
8. De Bellis A, Colao A, Di Salle F, et al. A Longitudinal Study of Vasopressin Cell Antibodies, Posterior Pituitary Function, and Magnetic Resonance Imaging Evaluations in Subclinical Autoimmune Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3047-3051. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.5945>
9. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, et al. Central Diabetes Insipidus and Autoimmunity: Relationship between the Occurrence of Antibodies to Arginine Vasopressin-Secreting Cells and Clinical, Immunological, and Radiological Features in a Large Cohort of Patients with Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1629-1636. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020791>
10. Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., и др. Варианты индивидуализации терапии послеоперационного центрального несахарного диабета // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 54-57. [Dzeranova LK, Mikaylova DS, Pigarova EA, et al. Options for individualizing therapy for postoperative central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):54-57. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017354-57>
11. Ohshima K, Okada S, Onai T, et al. Diabetes insipidus with spontaneous remission. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(10):713-715. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03350038>
12. Martini G, Fillosomi G, Valenti R, et al. Central diabetes insipidus with spontaneous remission. A case report. *Recenti Prog Med*. 1998;89(9):450-453.
13. Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin. *Am J Physiol Physiol*. 2013;304(3):F268-F278. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00502.2012>
14. Kwiatkowska A, Sobolewski D, Pohl A, et al. Arginine vasopressin and its analogues – The influence of position 2 modification with 3,3-diphenylalanine enantiomers. Highly potent V2 agonists. *Eur J Med Chem*. 2009;44(7):2862-2867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.12.010>
15. Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 17-23. [Mikhaylova DS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Drugs for the treatment of central diabetes insipidus: historical background and modern opportunities. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):17-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017117-23>

Рукопись получена: 15.04.2022. Одобрена к публикации: 20.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Катамадзе Нино Николаевна [Nino N. Katamadze]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2 [address: Dmitry Ulyanova street 11 bld 2, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2094-8731>; SPIN-код: 6755-9320, e-mail: nincho.1994@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>;

SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и тактика ведения пациента с центральным несахарным диабетом на примере клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 39-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13103>

TO CITE THIS ARTICLE:

Katamadze NN, Pigarova EA, Dzeranova LK Diagnosis and tactics of managing a patient with central diabetes insipidus on the example of a clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):39-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13103>

МЕТФОРМИН И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ

© К.О. Кузнецов^{1*}, Э.Р. Сафина², Д.В. Гаймакова², Я.С. Фролова³, И.Ю. Оганесян³, А.Г. Садертдинова², К.А. Назмиева², А.Х. Исламгулов², А.Р. Каримова², А.М. Галимова², Э.В. Ризванова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

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

Метформин является противодиабетическим препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2); его молекулярной мишенью является АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК), которая участвует во многих метаболических процессах. Метформин не только снижает уровень глюкозы в крови и улучшает чувствительность к инсулину, но также ингибирует липолиз и снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2. В последние годы доказано, что метформин замедляет процесс старения, стимулирует рост волос, устраняет когнитивные нарушения, а также обладает противоопухолевым эффектом. Большинство фундаментальных исследований показало, что метформин ингибирует рост опухолевых клеток и способствует клеточному апоптозу, в то время как клинические исследования показывают противоречивые результаты. Такое несоответствие можно объяснить разницей в концентрации метформина между фундаментальными и клиническими исследованиями. Максимальная суточная доза метформина для пациентов с СД2 составляет 2500 мг/сут, а доза, использованная в фундаментальных исследованиях, была намного выше. Метформин непосредственно активирует сигнальный путь АМФК, ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцирует активацию mTORC1, ингибирует циклин D1, что приводит к снижению риска возникновения и развития злокачественных новообразований. Кроме того, метформин косвенно ингибирует рост опухоли, пролиферацию, инвазию и метастазирование путем снижения концентрации глюкозы в крови, улучшения чувствительности тканей к инсулину, а также путем уменьшения воспаления и влияния на микроокружение опухоли. Гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухолей, а метформин способен оказывать на него ингибирующее влияние. В настоящее время исследования механизма противоопухолевых эффектов метформина становятся все более обширными и углубленными, однако по-прежнему остаются некоторые противоречия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; метформин; злокачественные новообразования; рак; механизм действия.

METFORMIN AND MALIGNANT NEOPLASMS: A POSSIBLE MECHANISM OF ANTITUMOR ACTION AND PROSPECTS FOR USE IN PRACTICE

© Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Elvira R. Safina², Dilbar V. Gaimakova², Yana S. Frolova³, Irina Yu. Oganessian³, Aliya G. Sadertdinova², Kseniya A. Nazmieva², Almaz H. Islamgulov², Azaliya R. Karimova², Adeliya M. Galimova², Elina V. Rizvanova²

¹N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Bashkir state medical university, Ufa, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Metformin is a first-line antidiabetic drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2); its molecular target is AMP-activated protein kinase (AMPK), which is involved in many metabolic processes. Metformin not only reduces blood glucose levels and improves insulin sensitivity, but also inhibits lipolysis and reduces cardiovascular risk in patients with DM2. In recent years, it has been proven that metformin slows down the aging process, stimulates hair growth, eliminates cognitive impairment, and also has an antitumor effect. Most basic studies have shown that metformin inhibits the growth of tumor cells and promotes cellular apoptosis, while clinical studies show contradictory results. This discrepancy can be explained by the difference in the concentration of metformin between basic and clinical studies. The maximum daily dose of metformin for patients with DM2 is 2500 mg / day, and the dose used in basic research was much higher. Metformin directly activates the AMPK signaling pathway, inhibits the production of reactive oxygen species, induces the activation of mTORC1, inhibits cyclin D1, which leads to a reduction in the risk of the occurrence and development of malignant neoplasms. In addition, metformin indirectly inhibits tumor growth, proliferation, invasion and metastasis by reducing the concentration of glucose in the blood, insulin resistance, as well as by reducing inflammation and affecting the tumor microenvironment. Glycolysis plays an important role in the energy metabolism of tumors, and metformin is able to have an inhibitory effect on it. Currently, studies of the mechanism of antitumor effects of metformin are becoming more extensive and in-depth, but there are still some contradictions.

KEYWORDS: diabetes mellitus; metformin; malignant neoplasms; cancer; mechanism of action.

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. неинфекционные заболевания, включая злокачественные новообразования, являются основными причинами смерти во всем мире [1]. Согласно последним глобальным статистическим данным о раке, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 19,29 млн новых случаев рака и 9,96 млн смертей, связанных с раком. Рак молочной железы и рак легких являются наиболее распространенными видами рака во всем мире, за которыми следуют колоректальный рак (10,0%), рак предстательной железы (7,3%) и рак желудка (5,6%). Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний, за которым следуют колоректальный рак (9,4%), рак печени (8,3%), желудка (7,7%) и молочной железы (6,9%) [2].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой метаболическое заболевание, характеризующееся снижением чувствительности тканей к инсулину и его секреции, что приводит к гипергликемии. Распространенность СД2 ежегодно растет, он находится на 6-м месте среди причин смерти во всем мире [3]. Эпидемиологические исследования показали, что пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития рака печени, поджелудочной железы, почек, молочной железы и других злокачественных новообразований [4]. Повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста (ИФР), развивающаяся на фоне гипергликемии и инсулинорезистентности, стимулирует развитие злокачественных опухолей. Проллиферативные процессы во внутренних органах также увеличивают риск развития рака [5]. В глобальном плане СД2 связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний, что вызывает интерес к определению эпидемиологических и биологических связей между СД2 и злокачественными опухолями [3].

Метформин — препарат, препятствующий повышению гликемии, который является безопасным, эффективным и недорогим. Нарастающее количество исследований показывает, что метформин может улучшать липидный обмен, способствовать снижению массы тела, снижать частоту сердечно-сосудистых заболеваний, замедлять снижение когнитивных функций, а также снижать риск развития деменции [6–8]. Кроме того, фундаментальные и клинические исследования показали, что метформин обладает противоопухолевым действием и повышает чувствительность к химиотерапии [9]. Однако текущие исследования показали, что влияние метформина на различные опухоли является спорным, а механизм его противоопухолевого действия не совсем ясен. В настоящем обзоре рассмотрены и проанализированы влияние метформина на различные злокачественные новообразования, а также возможный механизм такого влияния.

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ), по оценкам, был наиболее распространенным видом рака в 2020 г., число новых случаев составило 2,26 млн (11,7%) [2]. Хорошо известно, что СД является ключевым фактором риска

развития РМЖ за счет изменения метаболизма эстрогенов и функции рецепторов, тем самым увеличивая риск развития и прогрессирования опухоли [10]. Проллиферация и распространение РМЖ тесно связаны с клеточным метаболизмом глюкозы, учитывая, что глюкоза является важным клеточным метаболическим субстратом и передача сигналов инсулина оказывает митогенное действие [11]. Исследования показали, что у женщин с СД, принимающих метформин, наблюдалась более низкая заболеваемость РМЖ [12], чем у женщин, которые использовали другие противодиабетические препараты. В дальнейшем растущее число клинических и фундаментальных исследований показало, что метформин снижает заболеваемость, метастазирование и частоту рецидивов РМЖ у женщин [13, 14]. L. Chen и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, которое включало 14 766 женщин с недавно диагностированным РМЖ I и II стадии, 791 из них имели метастазы в других органах, 627 испытали рецидив заболевания, а 237 умерли от рака молочной железы. Результаты показали, что использование метформина ($n=2558$) снижает риск метастазирования, рецидива и смерти от РМЖ на 28, 31 и 49% соответственно [15]. J.C. Wang и соавт. создали мышиную модель метастатического РМЖ и проводили оценку скорости метастазирования в легкие и чувствительности к химиотерапии у мышей, получавших метформин, и в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что метформин снижает скорость легочного метастазирования первичных опухолей и повышает чувствительность к химиотерапии, это может быть обусловлено сосудистыми эффектами метформина [16]. На сегодняшний день большинство исследований метформина при РМЖ было сосредоточено на пациентах с СД [17, 18], однако рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы, проведенное в 2012 г. при участии пациентов с РМЖ без СД, пришло к другим выводам относительно действия метформина. В исследование включались пациентки с РМЖ I–IIa стадии без СД; все они готовились к плановому хирургическому вмешательству и получали либо метформин, либо плацебо в течение 4 нед до операции [19]. Результаты показали, что метформин до операции не оказывал существенного влияния на общую пролиферацию РМЖ, но при этом оказывал ингибирующее влияние на пролиферацию у женщин с повышенным индексом инсулинорезистентности (НОМА), в то время как противоположная тенденция наблюдалась у женщин с нормальной чувствительностью к инсулину [19]. В этом исследовании метформин использовался до операции в течение относительно короткого периода времени, а на прогрессирование РМЖ влияли такие факторы, как эмоциональное состояние и гормональный статус. Для подтверждения этой точки зрения необходимы дальнейшие исследования.

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) является подтипом с самой низкой пятилетней выживаемостью. ТНРМЖ высокоинвазивен и легко метастазирует, а терапевтический эффект против него незначительный [20]. В 2013 г. R. Wahdan-Alaswad и соавт. продемонстрировали, что метформин способствует апоптозу и некрозу клеток РМЖ, особенно клеток ТНРМЖ, за счет снижения экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), однако этот эффект ингибировался

при повышении концентрации глюкозы [21]. В дальнейшем авторы стремились исследовать механизм метформин-индуцированного ингибирования ТНРМЖ и доказали, что метформин индуцировал гибель клеток ТНРМЖ и блокировал деление стволовых клеток посредством активации микроРНК-193b, которая подавляет синтез жирных кислот [22]. R. Wahdan-Alaswad и соавт. также изучали влияние метформина на мезенхимальный стволовой ТНРМЖ с низкой экспрессией клаудина (MSL/CL). Авторы обнаружили, что метформин ингибирует возникновение РМЖ MSL/CL путем подавления сигнальной функции трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) через ингибирование Smad2 и Smad3 в клеточных линиях MSL/CL, а также ослабляет индуцированный ТФР- β эпителиально-мезенхимальный переход за счет ингибирования Snail-белков в клеточных линиях MSL/CL, тем самым снижая миграцию и инвазию опухоли [23]. Два года спустя авторы подтвердили, что ингибирование пролиферации ТНРМЖ метформином может быть связано с ингибированием пути синтеза холестерина [24]. Кроме того, B. Liu и соавт. изучали влияние метформина на устойчивые к трастузумабу клетки РМЖ. Результаты показали, что метформин ингибировал пролиферацию устойчивых к трастузумабу клеток РМЖ путем инактивации erbB3 и ИФР-1, а также инактивируя Src-киназу и/или путь PI-3K/Akt [25]. Однако другие исследователи придерживаются иной точки зрения. В 2019 г. H. Chen и соавт. провели ретроспективное многоцентровое исследование, направленное на изучение влияния противодиабетических препаратов на риск развития различных подтипов РМЖ [26]. В исследование были включены 1992 пациентки с ER+/HER2-, 324 с ER+/HER2+, 1446 пациенток с ТНРМЖ и 578 с HER2+. По результатам исследования было выявлено, что женщины с СД2 имели более высокий риск развития ТНРМЖ (на 38% выше, чем в общей популяции), а также длительность приема метформина имела положительную корреляцию с риском возникновения ТНРМЖ [26]. Тем не менее в этом исследовании в основном оценивался риск развития различных типов РМЖ у пациенток с СД, и влияние метформина на этот риск было низким. Нет убедительных доказательств того, что метформин связан с повышенным риском ТНРМЖ.

В рамках рандомизированного клинического исследования T.Y. Semiglazova и соавт. показали, что добавление метформина (в дозе 850 мг 2 раза в день) к неоадъювантной гормонотерапии торемифеном на протяжении 4 мес значимо подавляло пролиферативную активность опухоли — суррогатного маркера улучшения выживаемости у больных гормоночувствительным РМЖ без СД в анамнезе. Снижение маркера Ki-67 наблюдалось в 4,2 раза чаще в группе комбинированной терапии метформином и торемифеном по сравнению с только гормонотерапией торемифеном (95% ДИ 1,04–17,1; $p=0,043$). Также была выявлена значимая корреляция между динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и индексом массы тела выше нормы ($p=0,015$) [27].

В настоящее время многие исследования показали, что метформин может снижать риск развития РМЖ у пациенток с СД. Согласно результатам ряда работ когортного и «случай-контроль» типа, применение метформина на фоне комплексного лечения больных РМЖ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемо-

сти [28]. Тем не менее имеется мало исследований влияния метформина на пациенток с РМЖ без СД и пациенток с различными типами РМЖ, а также имеются некоторые противоречия; таким образом, необходимы дальнейшие клинические исследования.

В настоящее время в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводятся 2 рандомизированных проспективных исследования, где оценивается эффективность неоадъювантной химиотерапии или гормонотерапии у больных с местно-распространенным РМЖ [28]. Целью исследований является проверка гипотезы о влиянии метформина на эффективность неоадъювантной химиотерапии и гормонотерапии у пациенток РМЖ.

Рак легких

Рак легких (РЛ) находится на 1-м месте в структуре смертности от онкологических заболеваний во всем мире [2]. Частота рецидивов выше у пациентов с СД, а ответ на терапию хуже, чем у пациентов с РЛ без СД [29]. Метформин исследовался в течение многих лет в качестве средства для адъювантного лечения рака легких. Предыдущие исследования показали, что метформин улучшает выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) [29]. S. Zeng и соавт. провели метаанализ, в котором проанализировали 10 клинических исследований и 4397 пациентов. Результаты показали, что терапия метформином значительно улучшала выживаемость пациентов с РЛ. Авторы определили общую выживаемость (ОВ) как 0,78 для пациентов с НМРЛ и 0,51 для пациентов с МРЛ на фоне проводимой терапии [30]. S. Brancher и соавт. проанализировали связь между использованием метформина до и после постановки диагноза РЛ и общей выживаемостью, а также со специфической выживаемостью при РЛ [31]. Результаты показали, что использование метформина до постановки диагноза было связано с увеличением специфической выживаемости у пациентов как с плоскоклеточным РЛ, так и с регионарной плоскоклеточной карциномой. У всех пациентов с РЛ использование метформина после постановки диагноза также приводило к увеличению специфической выживаемости. Аналогичные результаты были получены для ОВ [31]. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном H. Skinner и соавт., было показано, что добавление метформина к химиолучевой терапии хорошо переносилось, но не улучшало выживаемость среди пациентов с неоперабельной стадией III НМРЛ [32]. Как клинические, так и эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что метформин снижает заболеваемость РЛ. Исследования *in vitro* показали, что метформин ингибирует пролиферацию и инвазию опухолевых клеток путем активации PP2A, а он, в свою очередь, ингибирует активацию опухолеобразующих белков Вах, Мус и Аст через каталитическое дефосфорилирование [33]. Клинические и фундаментальные исследования показали, что метформин оказывает протективное действие при РЛ, что открывает возможности для разработки нового метода лечения.

На сегодняшний день протективное действие метформина при РЛ является наиболее доказанным, т.к. многие исследования учитывали различные типы, стадии и лекарственную устойчивость РЛ. Несколько лет назад

ряд больниц по всему миру начал применять метформин у пациентов с РЛ, что показало определенную эффективность. Поэтому после исключения противопоказаний метформин, как ожидается, будет регулярно использоваться в качестве вспомогательной терапии у пациентов с РЛ.

Колоректальный рак

Уровень заболеваемости колоректальным раком занимает 3-е (более 1,93 млн новых случаев), а по смертности — 2-е место среди всех злокачественных новообразований (935 тыс. смертей) [2].

Появляется все больше доказательств того, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск развития колоректального рака и смерти, связанной с ним [34]. Метформин может уменьшать размер опухоли и ингибировать его пролиферацию. Когортное исследование с участием 47 351 пациента с СД продемонстрировало отрицательную корреляцию между длительностью применения метформина и риском развития колоректального рака, особенно у мужчин [35]. Т. Higurashi и соавт. провели однолетнее клиническое исследование с целью оценки безопасности и эффективности метформина при спорадическом колоректальном раке у пациентов с высоким риском рецидива. Результаты показали, что низкие дозы метформина снижают частоту и количество метастатических аденом или полипов после полипэктомии и метформин играет потенциальную роль в химиопрофилактике колоректального рака [36]. Недавно было высказано предположение, что метформин может быть полезен для усиления терапевтического эффекта лучевой терапии у пациентов с раком прямой кишки [37]. Кроме того, исследователи также культивировали три различные линии опухолевых клеток (SW480, HT29, HCT116) с метформином на фоне подачи излучения. Авторы отметили, что метформин усиливает реакцию опухолей на излучение *in vivo* и *in vitro* [37]. Это исследование проводилось на клеточных и мышиных моделях, поэтому для проверки данного явления необходимы дальнейшие клинические наблюдательные исследования. У пациентов с метастатическим колоректальным раком ОВ по-прежнему остается на низком уровне, особенно при наличии мутации гена *KRAS*, несмотря на проведение химиотерапии иринотеканом или оксалиплатином в сочетании с ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Аномальная передача сигналов *KRAS* играет решающую роль в пролиферации опухолевых клеток и обычно связана с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии ингибиторами EGFR. Недавно китайские исследователи указали, что по сравнению с другими противодиабетическими препаратами в сочетании со стандартным лечением метформин избирательно ингибирует рост метастатического колоректального рака с мутацией в гене *KRAS* у пациентов с СД. Среднее время выживаемости в этой группе пациентов было продлено на 37,8 месяца. Это исследование определяет возможность использования метформина для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутациями в гене *KRAS* [38].

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных изучению влияния метформина на колоректальный рак, начиная от предра-

ковых поражений до прогрессирующего колоректального рака, и большинство из них подтверждает протективное действие метформина, однако некоторые авторы имеют противоположную точку зрения.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) находился на 2-м месте по заболеваемости у мужчин среди онкологических заболеваний в 2020 г., было выявлено 1,4 млн новых случаев и 375 тыс. смертей во всем мире [2]. Влияние метформина на риск возникновения РПЖ остается спорным. Метаанализ показал, что более низкая заболеваемость РПЖ у пациентов с СД2 может быть связана со снижением уровня тестостерона при отсутствии должного гликемического контроля [39]. Лечение СД2 метформином может обратить вспять условия, которые снижают уровень андрогенов, в результате чего рост, развитие и пролиферация опухоли могут усилиться. Недавнее ретроспективное исследование также показало, что терапия метформином повышает риск развития РПЖ [40]. Тем не менее другие исследования показали, что метформин снижает риск развития РПЖ. В 2013 г. D. Margel и соавт. сравнивали пациентов с недавно диагностированным СД в возрасте 66 лет и старше (в промежутке с января 1997 г. по 31 марта 2008 г.) с пациентами, у которых были диагностированы СД и РПЖ. Результаты показали, что терапия метформином снижает смертность как от СД, так и от РПЖ [41]. Применение метформина также снижало риск развития РПЖ у мужчин с СД2 в Тайване по результатам ретроспективного когортного исследования [42].

Андрогенный рецептор (АР) является значимым пусковым фактором в развитии РПЖ; андрогенная депривационная терапия (АДТ) — основной метод лечения прогрессирующего РПЖ, а снижение экспрессии АР считается профилактической стратегией для предупреждения рецидивов РПЖ [43]. Метформин способен снижать экспрессию АР путем усиления активности комплекса трансляционных регуляторов Midline-1 (MID1) и тем самым повышать эффективность АДТ. Кроме того, метформин может ингибировать сигнальные пути АР, снижая уровень мРНК АР [44]. Эти исследования подтверждают потенциальные эффекты метформина в сочетании с АДТ.

В настоящее время эффект метформина на РПЖ все еще неясен и может быть связан с его патогенезом. Поэтому не рекомендуется применять метформин у пациентов с РПЖ без СД, в то время как метформин может регулярно использоваться у пациентов с СД2 и РПЖ после исключения противопоказаний.

Рак желудка

Рак желудка (РЖ), по оценкам, находится на 5-м месте по распространенности и на 4-м месте по смертности среди онкологических заболеваний [2]. Эпидемиологические исследования о взаимосвязи между СД и риском развития РЖ неубедительны, а их результаты противоречивы [45]. Тем не менее исследования показали, что риск развития РЖ у пациентов с СД2, получавших метформин, ниже, чем у пациентов, не принимающих его [43]. С.Н. Tseng показал, что метформин значительно снижает риск развития РЖ, особенно если срок его применения составляет более 2 лет [46]. J. Kim и соавт. провели

ретроспективное исследование, целью которого явилось выявление корреляционных связей между использованием метформина и риском развития РЖ у пациентов с СД. Пациенты в возрасте 40–80 лет были разделены на три группы: больные СД, применяющие метформин; больные СД, не применяющие метформин; пациенты, не страдающие СД. Среднее время наблюдения составило 12,7 года. Результаты показали, что заболеваемость РЖ была выше у пациентов, которые не принимали метформин, а самый низкий показатель заболеваемости был отмечен у пациентов без СД, которые принимали метформин. Наконец, авторы отметили, что пациенты с СД, которые использовали метформин, имели более низкий риск развития РЖ [47]. Клинические исследования отражают тот факт, что метформин снижает риск развития РЖ, однако отсутствует информация, оказывает ли метформин прямое противоопухолевое действие. Поэтому создается необходимость в изучении прямого влияния метформина на РЖ, а также его молекулярного механизма. Некоторые исследования показали, что метформин ингибирует пролиферацию и метастазирование клеток РЖ, а также способствует их апоптозу. G. Nan и соавт. использовали метформин для лечения клеточных линий РЖ с разной дифференцировкой (MKN-28, SGC-7901, BGC-823 и незлокачественная линия GES-1). Результаты показали, что лечение метформином избирательно индуцировало апоптоз в низкодифференцированных клетках [48].

Как у пациентов с СД, так и без него метформин показал протективное действие при РЖ, что свидетельствует о наличии других механизмов действия, помимо препятствия повышению гликемии. При неэффективности стандартной терапии РЖ можно рассмотреть вопрос о включении метформина в качестве адъювантной терапии.

Рак печени

Рак печени (РП) находится на 6-м месте по распространенности и на 3-м месте по смертности среди онкологических заболеваний [2]. СД на сегодняшний день считается независимым фактором риска развития РП и, как было показано, увеличивает риск развития РП даже у пациентов, не инфицированных вирусом гепатитов В и С [49]. Проспективное когортное исследование, проведенное M.S. Lee и соавт. в Тайване, показало, что метформин снижает риск первичного рака печени по сравнению с пациентами, принимающими другую противодиабетическую терапию [50]. Также было доказано, что метформин в сочетании с лучевой терапией увеличивает ОВ пациентов с первичным РП [51]. Все предыдущие исследования показали значительное снижение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с СД2, получавших метформин. Однако метформин практически не влияет на профилактику гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов без СД. R.C. Shankaraiyah и соавт. использовали тетрахлорметан (CCl_4) на трансгенных мышах с чрезмерной экспрессией микроРНК-221 с целью создания модели РП на фоне цирроза [52]. Мышам вводили метформин в дозе 250 мг/кг/сут (что эквивалентно стандартной дозе 1500 мг у пациентов с СД). Результаты показали, что метформин улучшал функцию печени мышей, ингибировал активацию печеночных звездчатых клеток, уменьшал выраженность фиброза печени,

снижал накопление липидов в гепатоцитах, задерживал прогрессирование цирроза и предотвращал развитие CCl_4 -индуцированного первичного рака печени у трансгенных мышей. Данное исследование обосновывает применение метформина у пациентов с циррозом печени, независимо от наличия СД [52].

На сегодняшний день существует мало противоречий относительно протективного эффекта метформина при РП, однако большинство клинических исследований было проведено на пациентах с СД и лишь небольшое количество — у пациентов без СД. Поэтому рутинное применение метформина у пациентов с РП без СД не рекомендуется, необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Помимо распространенных злокачественных новообразований, метформин оказывает протективное действие на другие опухоли, такие как рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак желчевыводящих путей, рак почек и рак яичников [53].

С. Coyle и соавт. провели метаанализ, который включал 7670 статей, из них авторы выявили 27 подходящих исследований, включающих 24 178 участников. У пациентов с колоректальным раком на ранней стадии применение метформина было связано со значительным преимуществом во всех исходах. Для мужчин с ранней стадией РПЖ метформин также показывал улучшение терапевтического эффекта, однако между исследованиями наблюдалась значительная неоднородность. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РПЖ, получавших радикальную лучевую терапию, метформин оказывает более значимый положительный эффект. При РМЖ и уротелиальном раке не было выявлено существенных преимуществ. Отсутствовали достаточные данные для проведения анализа влияния дозы и продолжительности применения метформина [54].

В.Н. Анисимов и соавт. оценивали результаты доклинических испытаний антиканцерогенных и противоопухолевых свойств бигуанидов. В экспериментах было использовано более 20 экспериментальных моделей канцерогенеза, включая модели спонтанного, химического, вирусного, радиационного, а также вызванного особенностями диеты и генетическими модификациями канцерогенеза. Антиканцерогенный эффект бигуанидов был изучен в отношении 17 органов-мишеней у животных 3 видов, включая 25 линий и разводов мышей, 4 линии крыс и 1 разводу хомячков при их введении разными способами и в разных дозах. В большинстве случаев (86%) бигуаниды оказывали угнетающее влияние на канцерогенез. В 14% случаев тормозящий эффект препаратов не был выявлен. Важно подчеркнуть, что ни в одном из исследований не наблюдалось стимуляции канцерогенеза антидиабетическими бигуанидами [55].

Таким образом, большинство клинических исследований подтвердило тот факт, что метформин может ингибировать возникновение и развитие опухолей. Тем не менее S.P. Srivastava и соавт. считают, что предположения о противоопухолевой активности метформина преувеличены [56]. T.K. Oh и соавт. провели общенациональное выборочное когортное исследование с целью анализа взаимосвязи между использованием метформина и раком у пациентов с СД [57]. Авторы обнаружили отсутствие связи между лечением метформином и риском

развития рака среди пациентов с СД, даже в группах с высокой суточной дозой (>1 г/сут) [57]. Тем не менее в этом исследовании могут быть некоторые неточности, обусловленные временными сдвигами. Поэтому для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие перспективные крупные популяционные когортные исследования.

ВОЗМОЖНЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ МЕХАНИЗМ МЕТФОРМИНА

Как упоминалось выше, большинство исследований показывает, что метформин обладает противоопухолевым действием, однако механизм такого действия не был полностью выяснен. Считается, что метформин имеет прямые и косвенные противоопухолевые механизмы. Косвенные механизмы включают улучшение метаболизма глюкозы и липидов, ингибирование опухоль-ассоциированного воспаления и влияние на микроокружение опухоли. Прямое противоопухолевое действие обусловлено активацией АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и p53, а также ингибированием mTORC и ROS-JNK/c-Jun

Улучшение метаболизма глюкозы и липидов

Гипергликемия может прямо или косвенно способствовать пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток. В частности, высокий уровень глюкозы может усиливать передачу сигналов Wnt/ β -катенина в раковых клетках, тем самым способствуя их пролиферации и росту [58]. Пациенты с СД2 также имеют высокий уровень инсулина и ИФР-1. Инсулин является основным регулятором клеточного метаболизма, а также фактором роста. Инсулин и ИФР-1 могут способствовать возникновению опухолей, стимулируя пролиферацию эпителиальных клеток [59]. Метформин может снижать уровень глюкозы в крови, улучшать резистентность к инсулину, а также снижать уровень ИФР-1 путем ингибирования разложения гликогена и глюконеогенеза печени, способствуя утилизации глюкозы в периферических тканях, увеличивая количество и сродство инсулиновых рецепторов, а также улучшая активность тирозинкиназы в мышечной и жировой тканях, что снижает риска возникновения и прогрессирования опухолей [60].

Принято считать, что нарушение липидного обмена связано с развитием неалкогольной жировой дистрофии печени, атеросклероза, ожирения и СД. В последние годы все большее число исследований показывает, что дислипидемия имеет связь с возникновением и развитием опухолей. Нарушенный липидный обмен может быть фактором риска возникновения таких заболеваний, как РМЖ, РП, РЛ и РЖ. Например, 27-гидроксихолестерин, метаболит холестерина с эстрогенной функцией, может связываться с эстрогенными рецепторами клеток РМЖ и способствовать их росту [61]. При повышении уровня липидов в крови увеличивается секреция лептина, а выработка адипонектина снижается. Лептин ингибирует апоптоз клеток РМЖ и непосредственно стимулирует экспрессию фактора роста эндотелиальных клеток сосудов, тем самым способствуя пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезу [61]. Метформин способен избирательно повышать поглощение триглицеридов липо-

протеинами очень низкой плотности, а также окисление жирных кислот в бурой жировой ткани, тем самым нормализуя липидный обмен [53]. Метформин также активизирует АМФК и ингибирует α -дикарбонил-опосредованную модификацию аполипопротеинов, устраняя дисфункцию липопротеинов высокой плотности и снижая модификацию липопротеинов низкой плотности, что приводит к улучшению транспорта холестерина и снижению накопления липидов в тканях, результатом чего является уменьшение риска возникновения и развития опухолей [53]. Кроме того, метформин ограничивает потребление калорий, что снижает поглощение липидов раковыми клетками из плазмы и тканевой жидкости.

Ингибирование опухоль-ассоциированного воспаления

Хроническое воспаление связано с различными этапами развития опухолевого процесса, включая трансформацию клеток, пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование [62].

Опухоль-ассоциированные макрофаги и активированный транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор каппа В) стимулируют рост и пролиферацию опухолевых клеток, а также способствуют инвазии и метастазированию [53]. Метформин ингибирует воспаление, связанное с опухолевым процессом. Влияние метформина на опухоль-ассоциированное воспаление изучалось на модели мышей с трансгенным РПЖ. Результаты показали, что метформин останавливал инфильтрацию опухоль-ассоциированных макрофагов, ингибируя путь COX2/PGE2, тем самым прекращая прогрессирование РПЖ [53]. Обсервационное исследование показало, что лечение метформином в течение 12 нед может снижать концентрацию рецепторов 2-го типа фактора некроза опухоли (ФНО-P2) в сыворотке крови пациентов с РМЖ и раком прямой кишки, в свою очередь, ФНО- α способствует росту опухолей путем активации фактора NF- κ B через ФНО-P2 [64]. Кроме того, метформин блокирует активность непосредственно NF- κ B, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов [57]. Метформин избирательно снижает экспрессию рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) на транскрипционном уровне через АМФК, мишень рапамицина (TOR — target of rapamycin) и микроРНК-34a, ингибирует ИЛ-6-зависимую активацию белка STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), блокирует сигнальный путь STAT, снижает экспрессию Bcl-2 и циклина D1, а также повышает активность белка P21, тем самым ингибируя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток множественной миеломы [65].

Влияние на микроокружение опухоли

Рак представляет собой сложную систему, в которой опухолевые клетки сосуществуют и взаимодействуют с различными типами незлокачественных клеток. Поэтому противоопухолевые препараты воздействуют не только на раковые клетки, но и на клетки микроокружения опухоли. В последние годы все большее количество исследований показывает, что микроокружение опухоли оказывает значительное влияние на опухолевые клетки и метаболизм опухоли [53]. Имеются данные, что метформин ингибирует рост, пролиферацию и метастазирование

опухолей, воздействуя на опухоль-ассоциированное микроокружение, включая метаболическое состояние опухоли, ангиогенез, опухоль-ассоциированные фибробласты и иммунные клетки [66].

Основной особенностью метаболического перепрограммирования опухоли является аномальный окислительно-восстановительный метаболизм. Метформин может ингибировать окислительное фосфорилирование и снижать уровни АТФ в условиях низкой концентрации глюкозы, что может способствовать гибели опухолевых клеток [67]. Нарушение липидного обмена также является важным аспектом метаболического перепрограммирования опухоли. Повышенный обмен жирных кислот в опухолевых клетках индуцируется с целью удовлетворения энергетических потребностей для роста опухоли [68]. Синтаза жирных кислот является метаболическим онкогеном, который поддерживает рост и выживаемость опухолевых клеток; ее повышенная экспрессия наблюдается при многих видах рака [69]. Исследования показали, что метформин обладает способностью ингибировать адипогенез и адипоцитарно-опосредованную пролиферацию, а также метастазирование рака яичников, поэтому его применение рекомендуется для лечения рака яичников на ранних стадиях не только из-за его прямого противоопухолевого действия, но и благодаря его роли в изменении микроокружения опухоли [70].

Также было обнаружено, что метформин может ингибировать ангиогенез. Метформин снижает стабильность индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) в опухолевых клетках, а также экспрессию генов, нацеленных на HIF-1, включая фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), что приводит к замедлению роста опухоли благодаря снижению количества новообразованных сосудов и их плотности [71]. Опухоль-ассоциированные фибробласты способствуют прогрессированию опухоли путем обеспечения опухоли ангиогенными факторами и питательными веществами, а также они принимают участие в инвазии опухолевых клеток [72]. Метформин ингибирует прогрессирование рака, непосредственно предотвращая передачу сигналов NF- κ B от опухоль-ассоциированных фибробластов [73]. Опухоль-ассоциированные макрофаги включают провоспалительные и противоопухолевые макрофаги M1 (отвечают за уничтожение чужеродных агентов) и M2 (ускоряют регенерацию тканей). Исследования показали, что терапия метформином подавляет воспаление, опосредованное макрофагами. Было высказано предположение, что метформин-опосредованное увеличение внутриклеточной концентрации кислорода приводит к снижению выраженности гипоксии в некоторых опухолях, что повышает количество M1-макрофагов [74]. Кроме того, метформин может подавлять NF- κ B, активируя АМФК, что в итоге приводит к преобладанию M1-макрофагов [75]. Раковые клетки способны снижать цитотоксичность лимфоцитов с помощью различных механизмов, наиболее известным из которых является сверхэкспрессия лиганда запрограммированной гибели клеток (PD-L1), что приводит к недостаточности цитотоксических свойств Т-клеток и, соответственно, к иммуносупрессии и повышенной устойчивости раковых клеток [76]. Терапия метформином может непосредственно увеличивать противоопухолевую активность лимфоцитов, снижать экспрессию

PD-L1 на мембране раковых клеток, тем самым снижая их устойчивость [77].

Недавние исследования показали, что АМФК может контролировать дифференцировку стволовых клеток эпителия желудка. Метформин активирует АМФК и Круп-пел-подобный фактор 4, что снижает пролиферацию стволовых клеток эпителия у мышей, увеличивает количество париетальных клеток желудка путем активации АМФК и пролифератора пероксисом гамма, тем самым повышая секрецию желудочного сока и косвенно снижая риск развития РЖ [78].

Прямые механизмы

Прямой противоопухолевый эффект метформина связан с активацией АМФК. АМФК — это клеточная протеинкиназа, которая контролирует энергетический баланс клетки [53]. В условиях метаболического стресса, например при гипоксии или дефиците глюкозы, соотношение АМФ/АТФ увеличивается, что приводит к активации АМФК. TOR является основным регулятором роста и пролиферации клеток. АМФК может ингибировать биосинтез и рост клеток путем блокирования сигнального комплекса TORC1 [79]. С-тус является основным регулятором метаболизма раковых клеток и влияет на гликолиз и катаболизм глутамин. Регуляция экспрессии микроРНК лежит в основе противоопухолевого действия метформина. Он активирует цепь АМФК-DICER-микроРНК и оказывает регулирующее воздействие на цепь DICER-микроРНК, что приводит к снижению уровней с-туса, HIF-1 α и IRS2 (insulin receptor substrate 2), в конечном итоге нарушая метаболизм опухолевых клеток и ингибируя развитие опухоли [80].

Фосфорилирование АМФК индуцирует остановку клеточного цикла путем прямого фосфорилирования p53, который имеет много биологических функций, включая регулирование роста клеток, их развития и старения [81]. Метформин способен ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз клеток рака шейки матки, активируя АМФК и другие сигнальные пути, тем самым снижая экспрессию циклина D1 и повышая экспрессию p53 [81].

Метформин также ингибирует развитие и прогрессирование опухолей независимо от сигнального пути АМФК. Метформин индуцирует апоптоз и аутофагию в клетках ESCC (Esophageal squamous cell carcinoma) путем инактивации STAT3 и сдерживания экспрессии Bcl-2 [82], а также индуцирует апоптотические пути в клетках рака надпочечников и поджелудочной железы путем активации каспазы-3 [83]. Кроме того, метформин индуцирует митохондриальный апоптоз в раковых клетках яичников путем повышения уровня белка Bax и расщепленной каспазы-3 [84]. Метформин также ингибирует рост и инвазию клеток гепатоцеллюлярной карциномы через путь PI3K/Akt/mTOR, а также индуцирует апоптоз и аутофагию [85]. Недавние исследования показали, что метформин индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз в клетках остеосаркомы человека через каскад ROS-JNK/c-Jun [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метформин является противодиабетическим препаратом 1-й линии при СД2; его молекулярной мишенью

является АМФК, которая участвует во многих метаболических процессах. Метформин не только способствует снижению уровня глюкозы в крови и улучшает чувствительность к инсулину, но также ингибирует липолиз и снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2. В последние годы было доказано, что метформин замедляет процесс старения, стимулирует рост волос, устраняет когнитивные нарушения, а также обладает противоопухолевым эффектом.

На сегодняшний день большинство клинических исследований доказало, что лечение метформином может снизить риск развития рака и увеличить выживаемость больных раком. Тем не менее преимущества метформина при некоторых видах рака неясны, т.к. иногда он может ускорять прогрессирование заболевания. Из-за своей полярности метформин проникает в клетки через мембранные транспортеры. Органические транспортеры катионов (ОТК) играют важную роль для проникновения метформина в клетки, в свою очередь, опухолевые клетки могут экспрессировать ОТК1. Однако различные виды опухолей могут иметь разные уровни экспрессии ОТК1, снижение экспрессии ОТК1 в опухолевых клетках будет уменьшать поглощение метформина, тем самым влияя на его эффективную концентрацию; этот фактор может объяснить различное влияние метформина на опухоли.

В настоящее время протективный эффект метформина доказан при многих видах опухолей, включая РЛ, РЖ, колоректальный рак и РП, его можно применять в качестве адъювантной терапии. Тем не менее влияние метформина на РМЖ и РПЖ все еще обсуждается, его применение нежелательно у пациентов без СД. Необходимо проведение дополнительных проспективных исследований с целью оценки влияния метформина на различные виды рака. Кроме того, дальнейшее исследование экспрессии ОТК1 в различных опухолевых клетках может способствовать лучшему пониманию противоопухолевого действия метформина.

Большинство фундаментальных исследований показало, что метформин ингибирует рост опухолевых клеток и способствует клеточному апоптозу, в то время как клинические исследования показывают противоречивые результаты. Такое несоответствие можно объяснить разницей в концентрации метформина между фундаментальными

и клиническими исследованиями. Максимальная суточная доза метформина для пациентов с СД2 составляет 2500 мг/сут, а доза, использованная в фундаментальных исследованиях, была намного выше. Метформин непосредственно активирует сигнальный путь АМФК, ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцирует активацию mTORC1, ингибирует циклин D1, что приводит к снижению риска возникновения и развития злокачественных новообразований. Кроме того, метформин косвенно ингибирует рост опухоли, пролиферацию, инвазию и метастазирование путем снижения концентрации глюкозы в крови, улучшения чувствительности к инсулину, а также путем уменьшения воспаления и влияния на микроокружение опухоли. Гликолиз играет важную роль в энергетическом обмене опухолей, а метформин способен оказывать на него ингибирующее влияние. В настоящее время исследования механизма противоопухолевых эффектов метформина становятся все более обширными и углубленными, однако по-прежнему остаются некоторые противоречия.

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; Сафина Э.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Гаймакова Д.В. — анализ данных, написание статьи; Фролова Я.С. — интерпретация результатов, написание статьи; Оганесян И.Ю. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Садертдинова А.Г. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Назмиева К.А. — анализ данных, редактирование статьи; Исламгулов А.Х. — получение данных, редактирование статьи; Каримова А.Р. — получение данных, редактирование статьи; Галимова А.М. — получение данных, редактирование статьи; Ризванова Э.В. — получение данных, редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию 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. World Health Organization. *Global Health Observatory*. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Abudawood M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):94. doi: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_242_19
4. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, et al. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23(6):967-981. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9972-3>
5. Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*. 2010;36(3):182-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.04.001>
6. Day EA, Ford RJ, Smith BK, et al. Metformin-induced increases in GDF15 are important for suppressing appetite and promoting weight loss. *Nat Metab*. 2019;1(12):1202-1208. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0146-4>
7. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. *Cell Metab*. 2020;32(1):44-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.015>
8. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2691-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0892>
9. Chan AT. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):407-409. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00006-1)
10. Samuel SM, Varghese E, Varghese S, Büsselfeld D. Challenges and perspectives in the treatment of diabetes associated breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;70(1):98-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.08.004>
11. Col NF, Ochs L, Springmann V, et al. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):639-646. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2170-x>

12. Roshan MH, Shing YK, Pace NP. Metformin as an adjuvant in breast cancer treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7(1):205031211986511. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312119865114>
13. Rennert G, Rennert HS, Gronich N, et al. Use of metformin and risk of breast and colorectal cancer. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165(1):108232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108232>
14. Patterson RE, Marinac CR, Sears DD, et al. The effects of metformin and weight loss on biomarkers associated with breast cancer outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):1239–1247. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy040>
15. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, et al. Diabetes Treatments and Risks of Adverse Breast Cancer Outcomes among Early-Stage Breast Cancer Patients: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer Res.* 2017;77(21):6033–6041. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0687>
16. Wang JC, Li GY, Wang B, et al. Metformin inhibits metastatic breast cancer progression and improves chemosensitivity by inducing vessel normalization via PDGF-B downregulation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):235. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1211-2>
17. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discov.* 2012;2(9):778–790. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0263>
18. Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, et al. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126(1):215–220. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1224-1>
19. Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M, et al. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2593–2600. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.3769>
20. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
21. Wahdan-Alaswad R, Fan Z, Edgerton SM, et al. Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell Cycle.* 2013;12(24):3759–3769. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.26641>
22. Wahdan-Alaswad RS, Cochrane DR, Spoelstra NS, et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer.* 2014;5(6):374–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-014-0188-8>
23. Wahdan-Alaswad R, Harrell JC, Fan Z, et al. Metformin attenuates transforming growth factor beta (TGF- β) mediated oncogenesis in mesenchymal stem-like/claudin-low triple negative breast cancer. *Cell Cycle.* 2016;15(8):1046–1059. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1152432>
24. Wahdan-Alaswad RS, Salem HS, Edgerton SM, Thor AD. Metformin targets cholesterol biosynthesis pathway, GM1 lipid raft stabilization, EGFR signaling and proliferation in triple. *Negative Breast Cancers.* 2018;9(3):555765. doi: <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2018.09.555765>
25. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle.* 2011;10(17):2959–2966. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.17.16359>
26. Chen H, Cook LS, Tang MC, et al. Relationship between Diabetes and Diabetes Medications and Risk of Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(11):1802–1808. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0291>
27. Semiglazova TY, Osipov M, Krivorotko P, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in combination with melatonin and metformin in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:v99–v100. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz241.002>
28. Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., и др. Метформин в лечении рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — №2. — С. 76–82. [Osipov MA, Semiglazova TU, Krivorotko PV, et al. Metformin in breast cancer treatment. *Malignant tumours.* 2017;7(2):76–82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-2-76-82>
29. Dhillon SS, Groman A, Meagher A, et al. Metformin and Not Diabetes Influences the Survival of Resected Early Stage NSCLC Patients. *J Cancer Sci Ther.* 2014;6(7):217–222. doi: <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000275>
30. Zeng S, Gan HX, Xu JX, Liu JY. Metformin improves survival in lung cancer patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2019;152(8):291–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.06.026>
31. Brancher S, Støer NC, Weiderpass E, et al. Metformin use and lung cancer survival: a population-based study in Norway. *Br J Cancer.* 2021;124(5):1018–1025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01186-9>
32. Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, et al. Addition of Metformin to Concurrent Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The NRG-LU001 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1324–1332. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2318>
33. Zhou X, Liu S, Lin X, et al. Metformin Inhibit Lung Cancer Cell Growth and Invasion in Vitro as Well as Tumor Formation in Vivo Partially by Activating PP2A. *Med Sci Monit.* 2019;25:836–846. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.912059>
34. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):6026–6031. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.6026>
35. Bradley MC, Ferrara A, Achacoso N, et al. A Cohort Study of Metformin and Colorectal Cancer Risk among Patients with Diabetes Mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(5):525–530. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0424>
36. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):475–483. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00565-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00565-3)
37. Fernandes JM, Jandrey EHF, Koyama FC, et al. Metformin as an Alternative Radiosensitizing Agent to 5-Fluorouracil During Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63(7):918–926. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001626>
38. Xie J, Xia L, Xiang W, et al. Metformin selectively inhibits metastatic colorectal cancer with the KRAS mutation by intracellular accumulation through silencing MATE1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(23):13012–13022. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1918845117>
39. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2056–2062. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0410>
40. Lee MJ, Jayalath VH, Xu W, et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(1):96–105. doi: <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0238-y>
41. Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3069–3075. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.7043>
42. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer.* 2014;50(16):2831–2837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.08.007>
43. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen Signaling in Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(9):a030452. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030452>
44. Wang Y, Liu G, Tong D, et al. Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate.* 2015;75(11):1187–1196. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23000>
45. Miao ZF, Xu H, Xu YY, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget.* 2017;8(27):44881–44892. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16487>
46. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging (Albany NY).* 2016;8(8):1636–1649. doi: [10.18632/aging.101019](https://doi.org/10.18632/aging.101019)
47. Kim J, Hyun HJ, Choi EA, et al. Metformin use reduced the risk of stomach cancer in diabetic patients in Korea: an analysis of Korean NHIS-HEALS database. *Gastric Cancer.* 2020;23(6):1075–1083. doi: <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01085-1>

48. Han G, Gong H, Wang Y, et al. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(1):77-87. doi: <https://doi.org/10.4161/15384047.2014.987021>
49. Koh WP, Wang R, Jin A, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: findings from the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer.* 2013;108(5):1182-1188. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.25>
50. Lee M-S, Hsu C-C, Wahlqvist ML, et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011;11(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-20>
51. Jang WJ, Kim MS, Lim JS, et al. Survival Advantage Associated with Metformin Usage in Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Radiotherapy: A Propensity Score Matching Analysis. *Anticancer Res.* 2015;35(9):5047-5054.
52. Shankaraiah RC, Callegari E, Guerriero P, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by attenuating fibrosis in a transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2019;38(45):7035-7045. doi: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0942-z>
53. Leng W, Jiang J, Chen B, Wu Q. Metformin and Malignant Tumors: Not Over the Hill. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14:3673-3689. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S326378>
54. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2184-2195. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw410>
55. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А., и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических исследований // *Вопр. Онкологии.* — 2016. — Т. 62. — №2. — С. 234-245. [Anisimov VN, Popovich IG, Egormin PA, et al. Perspektivy primeneniia antidiabeticheskikh biguanidov dlia profilaktiki i lecheniia raka: rezul'taty doklinicheskikh issledovaniy. *Vopr. Onkologii.* 2016;62(2):234-245. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2016-62-2-234-244>
56. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer Biology and Prevention in Diabetes. *Cells.* 2020;9(6):1380. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9061380>
57. Oh TK, Song IA. Metformin Use and the Risk of Cancer in Patients with Diabetes: A Nationwide Sample Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0427>
58. García-Jiménez C, García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *J Mol Endocrinol.* 2013;52(1):51-66. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-13-0152>
59. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015;471(3):307-322. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20150497>
60. Li M, Hu X, Xu Y, et al. A Possible Mechanism of Metformin in Improving Insulin Resistance in Diabetic Rat Models. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3248527>
61. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(12):649-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.001>
62. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature.* 2005;435(7043):752-753. doi: <https://doi.org/10.1038/435752a>
63. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-126. doi: https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
64. Brown JC, Zhang S, Ligele JA, et al. Effect of Exercise or Metformin on Biomarkers of Inflammation in Breast and Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020;13(12):1055-1062. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0188>
65. Rokavec M, Öner MG, Li H, et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1853-1867. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI73531>
66. Kurelac I, Umesh Ganesh N, Iorio M, et al. The multifaceted effects of metformin on tumor microenvironment. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;98:90-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.010>
67. Elgendy M, Cirò M, Hosseini A, et al. Combination of Hypoglycemia and Metformin Impairs Tumor Metabolic Plasticity and Growth by Modulating the PP2A-GSK3 β -MCL-1 Axis. *Cancer Cell.* 2019;35(5):798-815. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.03.007>
68. Maan M, Peters JM, Dutta M, Patterson AD. Lipid metabolism and lipophagy in cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(3):582-589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.097>
69. Zhao Y, Li H, Zhang Y, et al. Oncoprotein HBXIP Modulates Abnormal Lipid Metabolism and Growth of Breast Cancer Cells by Activating the LXRs/SREBP-1c/FAS Signaling Cascade. *Cancer Res.* 2016;76(16):4696-4707. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1734>
70. Tebbe C, Chhina J, Dar SA, et al. Metformin limits the adipocyte tumor-promoting effect on ovarian cancer. *Oncotarget.* 2014;5(13):4746-4764. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2012>
71. Ye J, Chen K, Qi L, Li R, Tang H, Zhou C, Zhai W. [Corrigendum] Metformin suppresses hypoxia-induced migration via the HIF-1 α /VEGF pathway in gallbladder cancer in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2019;41(6):3587. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7101>
72. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(9):582-598. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
73. Xu S, Yang Z, Jin P, et al. Metformin Suppresses Tumor Progression by Inactivating Stromal Fibroblasts in Ovarian Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(6):1291-1302. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0927>
74. Zhou X, Chen J, Yi G, et al. Metformin suppresses hypoxia-induced stabilization of HIF-1 α through reprogramming of oxygen metabolism in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(1):873-884. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6418>
75. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *J Biol Chem.* 2014;289(33):23246-23255. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577908>
76. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, Hodi FS. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(11):655-668. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>
77. Li L, Wang L, Li J, et al. Metformin-Induced Reduction of CD39 and CD73 Blocks Myeloid-Derived Suppressor Cell Activity in Patients with Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2018;78(7):1779-1791. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2460>
78. Miao ZF, Adkins-Threats M, Burclaff JR, et al. A Metformin-Responsive Metabolic Pathway Controls Distinct Steps in Gastric Progenitor Fate Decisions and Maturation. *Cell Stem Cell.* 2020;26(6):910-925.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.006>
79. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell.* 2008;30(2):214-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.03.003>
80. Blandino G, Valerio M, Cioce M, et al. Metformin elicits anticancer effects through the sequential modulation of DICER and c-MYC. *Nat Commun.* 2012;3(1):865. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms1859>
81. Yudhani RD, Astuti I, Mustofa M, et al. Metformin Modulates Cyclin D1 and P53 Expression to Inhibit Cell Proliferation and to Induce Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(6):1667-1673. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1667>
82. Feng Y, Ke C, Tang Q, et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014;5(2):1088. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.59>
83. YShi Y, He Z, Jia Z, Xu C. Inhibitory effect of metformin combined with gemcitabine on pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Mol Med Rep.* 2016;14(4):2921-2928. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5592>
84. Wu Y, Gao W-N, Xue Y-N, et al. SIRT3 aggravates metformin-induced energy stress and apoptosis in ovarian cancer cells. *Exp Cell Res.* 2018;367(2):137-149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.03.030>
85. Sun R, Zhai R, Ma C, Miao W. Combination of aloe and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cancer Med.* 2020;9(3):1141-1151. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2723>
86. Li B, Zhou P, Xu K, et al. Metformin induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy through ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma. *Int J Biol Sci.* 2020;16(1):74-84. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.33787>

Рукопись получена: 08.04.2022. Одобрена к публикации: 14.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Сафина Эльвира Ришатовна [Elvira R. Safina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3020-4322>; SPIN-код: 3752-0845; e-mail: mrs.saff.ell@mail.ru

Гаймакова Дильбар Вагизовна [Dilbar V. Gaimakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4799-0606>; SPIN-код: 4542-5662; e-mail: dilgay@mail.ru

Фролова Яна Сергеевна [Yana S. Frolova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-3932>; SPIN-код: 4347-3451; e-mail: froloway4@yandex.ru

Оганесян Ирина Юриковна [Irina Ju. Oganessian]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3831-414X>; SPIN-код: 4388-6020; e-mail: neseren58@gmail.com

Садертдинова Алия Глусовна [Aliya G. Sadertdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-9325>; SPIN-код: 2248-4550; e-mail: alya.sadertdinowa@yandex.ru

Назмиева Ксения Александровна [Kseniya A. Nazmieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6745-219X>; SPIN-код: 6345-4520; e-mail: nazmievaksenia@gmail.com

Исламгулов Алмаз Ханифович [Almaz H. Islamgulov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0567-7515>; SPIN-код: 3358-4883; e-mail: aslmaz2000@gmail.com

Каримова Азалия Радиковна [Azaliya R. Karimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7063-6336>; SPIN-код: 4728-7574; e-mail: kangaara@yandex.ru

Галимова Аделия Маратовна [Adeliya M. Galimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8139-0423>; SPIN-код: 4864-7503; e-mail: glmv1812@gmail.com

Ризванова Элина Василевна [Elina V. Rizvanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8025-4726>; SPIN-код: 3558-5433; e-mail: rizvik01@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., Фролова Я.С., Оганесян И.Ю., Садертдинова А.Г., Назмиева К.А., Исламгулов А.Х., Каримова А.Р., Галимова А.М., Ризванова Э.В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 45-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov KO, Safina ER, Gaimakova DV, Frolova YS, Oganessian IY, Sadertdinova AG, Nazmieva KA, Islamgulov AH, Karimova AR, Galimova AM, Rizvanova EV. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):45-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>

ФРФ23-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОСТЕОМАЛАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

© С.А. Гронская*, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза — редкое приобретенное заболевание. Причиной является мезенхимальная опухоль, секретирующая фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23). Избыточное количество ФРФ23 нарушает метаболизм фосфора и витамина D, что приводит к тяжелому паранеопластическому синдрому, проявляющемуся в виде множественных переломов, выраженного болевого синдрома в костях и генерализованной миопатии. Возможно полное излечение при радикальной резекции опухоли. К сожалению, локализация, малый размер образований и редкая встречаемость приводят к тому, что заболевание длительно остается нераспознанным и приводит к тяжелым, инвалидизирующим последствиям. Поэтапный подход к диагностике улучшает результаты. Вначале производят тщательный сбор анамнеза и лабораторную диагностику, затем функциональную визуализацию и подтверждают диагноз анатомической визуализацией опухоли. Методом выбора является оперативное лечение. Если резекция невозможна, то показана медикаментозная терапия активными метаболитами витамина D и солями фосфора. Активно развиваются новые терапевтические и диагностические подходы, такие как антитело к ФРФ23 и пан-ингибиторы рецепторов ФРФ. В данной статье представлен обзор современных подходов к диагностике и лечению ФРФ23-индуцированной остеомалации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфопения; фосфор; остеомалация; опухоль; ФРФ23; гиперпаратиреоз; остеопороз.

FGF23 TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA

© Sofya A. Gronskaia*, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Tumor induced osteomalacia is a rare acquired disease. The cause is a mesenchymal tumor secreting fibroblast growth factor 23 (FGF23). An excessive amount of FGF 23 disrupts the metabolism of phosphorus and vitamin D, which leads to severe paraneoplastic syndrome, manifested in the form of multiple fractures, severe pain in the bones and generalized myopathy. With oncogenic osteomalacia, a complete cure is possible with radical resection of the tumor. Unfortunately, localization, small size of formations and rare frequency of occurrence lead to the fact that the disease remains unrecognized for a long time and leads to severe, disabling consequences. A step-by-step approach to diagnosis improves treatment outcomes. First, a thorough anamnesis is collected, then functional visualization is performed and the diagnosis is confirmed by anatomical visualization of the tumor. After that, the method of choice is a surgical treatment. If resection is not possible, then conservative therapy with active metabolites of vitamin D and phosphorus salts is indicated. New therapeutic approaches, such as the antibody to FGF23 or the pan-inhibitor of receptors to FGF, are actively developing. This article provides an overview of modern approaches to the diagnosis and treatment of this disease.

KEYWORDS: phosphopenia; phosphorus; osteomalacia; tumor; FGF23; hyperparathyroidism; osteoporosis.

ВВЕДЕНИЕ

Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза относится к орфанным, метаболическим заболеваниям [1, 2]. На фоне избыточной секреции фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23, fibroblast growth factor 23, FGF23) развивается тяжелый паранеопластический синдром, который в литературе называют «опухоль-индуцированной остеомалацией» или «онкогенной остеомалацией» (Tumor induced osteomalacia, TIO). Причиной является мезенхимальная опухоль, секретирующая ФРФ23. В большинстве случаев это высокодифференцированные, доброкачественные новообразования с умеренным темпом роста. Однако, несмотря на доброкачественность гистоморфологической картины, заболевание протекает тяжело как за счет гиперсекреции ФРФ23, так и за счет возможного метастазирования (вероятно, в случае повреждения це-

лостности образования). Гиперсекреция ФРФ23 приводит к дефициту ионов фосфата и, соответственно, недостаточной минерализации костей, т.е. к остеомалации [3–7].

Опухолевая остеомалация встречается, как правило, во взрослом возрасте и требует тщательной дифференциальной диагностики, которая будет подробно освещена ниже. Впервые заболевание было описано достаточно поздно, в конце XX в. (схожий по клинике рахит описан в XVII в. [8]). У пациентов наблюдаются выраженные боли в костях (до 99,3%), множественные переломы (до 79%), уменьшение в росте (до 69%), генерализованная миопатия (до 65%), а также ряд неспецифических симптомов [1, 3, 4, 9–11]. Визуализация опухолей с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сложна из-за малых размеров, мезенхимальной природы образований и разнообразной локализации, как внутри костей так и в мягких тканях.

Вдобавок неспецифичность клинической картины и малая распространенность приводят к тому, что заболевание остается нераспознанным [10–12]. Активная диагностика началась с 2008 г., что связано с прогрессом инструментальных методов. В мире известно около 1725 клинических случаев [13, 14]. Распространенность и эпидемиология из-за редкости изучены недостаточно и неизвестны.

Полное излечение возможно при радикальном удалении опухоли, в отличие от генетически обусловленных форм остеомалиции [15, 16]. Отсутствие ремиссии наблюдается при невозможности удалить патологический очаг, а рецидивы чаще встречаются при нерадикальном хирургическом лечении и метастазировании. В таких случаях показана медикаментозная терапия [2].

Описаны случаи, когда ФРФ23 синтезировался злокачественными образованиями (рак простаты [17], легкого [18], яичников [19], гемобластоз [20] и др.). Есть данные, что встречаются «ФРФ23-негативные» опухоли, секретирующие другие фосфатрегулирующие соединения: frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин [21–23].

Подробная информация о ФРФ23-секретирующих опухолях представлена в данном обзоре.

ФАКТОРЫ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ. МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ ФРФ23

ФРФ23 — белок из семейства факторов роста фибробластов (ФРФ), в котором известно 23 члена. Первый представитель — ФРФ2 — был открыт в 1973 г. и широко используется в микробиологии по сей день [24, 25]. Большинство ФРФ действуют паракринно, однако некоторые (ФРФ23, ФРФ21, ФРФ19) обладают эндокринными свойствами [26]. Члены семейства имеют структурное сходство и участвуют в ангиогенезе, эмбриогенезе, регенерации и метаболиз-

ме, взаимодействуя с рецепторами FGFR1, FGFR2, FGFR3, и FGFR4 [26, 27]. Разнообразие биологических функций ФРФ обусловлено различиями рецепторов и кофакторов, образующих множество комбинаций и активизирующих специфические сигнальные пути [28–30]. ФРФ являются ценными мишенями для разработки лекарственных веществ. Уже сейчас доступны препараты для лечения ожоговых и язвенных ран, разрабатываются регенерирующие и противоопухолевые средства на основе ФРФ [26, 31].

В данном обзоре мы более подробно рассмотрим ФРФ23. Названия белков будут написаны заглавными буквами (например, FGF23). Названия генов будут написаны заглавными курсивными буквами (например, *FGF23*). ФРФ23 открыт в 2000 г. японским исследователем Т. Yamashita [32]. ФРФ23 был обнаружен в мышинеом вентролатеральном ядре таламуса и привлек к себе внимание ученых. После ряда экспериментов ФРФ23 идентифицировали как причину аутосомно-доминантного рахита [33], опухоль-индуцированной остеомалиции [34], показали его ведущую роль в патогенезе почечной недостаточности [5]. Клетки костной ткани (остеоциты и остеобласты) синтезируют белок ФРФ23. Концентрация ФРФ23 регулируется на множестве биологических уровней (в процессе транскрипции, посттрансляционно, в системном кровотоке), что свидетельствует о его важности для организма. На процесс транскрипции ФРФ23 оказывают влияние белки DMP-1, ANKH, PHEX, ENPP1, а мутации в их генах приводят к заболеваниям (табл. 1) [35–42]. В результате транскрипции гена *FGF23*, расположенного на 12-й хромосоме и состоящего из 3 экзонов, синтезируется белок, состоящий из 251 аминокислоты (32 kD) [26]. Далее включаются механизмы посттрансляционной модификации: отщепляется сигнальный пептид (24 амк) и ФРФ23 становится биоактивным. Часть ФРФ23 инактивируется внутри клетки, а часть секретируется в кровь в биоактивной форме (рис. 1). Инактивация вну-

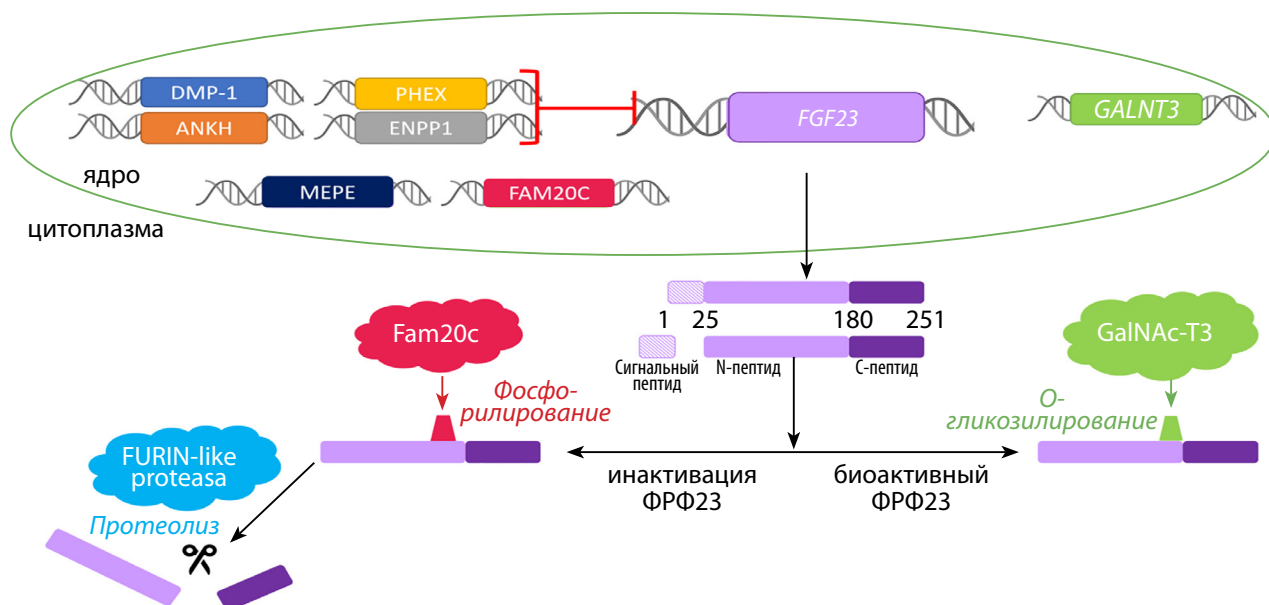


Рисунок 1. Синтез ФРФ23 в остеците. Регуляция экспрессии ФРФ23 на уровнях транскрипции и посттрансляционных модификаций.

Комментарий. Ген *FGF23* расположен на 12-й хромосоме и кодирует белок ФРФ23 (251 амк) в остеocyтах. Процесс транскрипции ингибируют белки DMP-1, ANKH, PHEX, ENPP1. В процессе посттрансляционной модификации отщепляется сигнальный пептид (24 амк). Часть ФРФ23 инактивируется внутри клетки путем фосфорилирования белком Fam20c (FAM20C), а затем расщепляется белком FURIN-like protease на N-терминальный (154 амк) и C-терминальный (73 амк) пептиды, которые затем секретируются в кровь. Инактивации ФРФ23 препятствует процесс О-гликозирования ФРФ23 белком GalNAc-N3 (GALNT3). О-гликозильованный ФРФ23 недоступен для протеолиза, тем самым повышается его концентрация крови. ФРФ23 — фактор роста фибробластов 23; GalNAc-T3 — полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3, *GALNT3* — ген полипептида N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 3; фосфор — неорганический фосфат.

тем самым повышая экскрецию фосфора [21, 55]. Кроме того, ФРФ23 ингибирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках, снижая активность D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1), и усиливает его распад через активацию 24 α -гидроксилазы (CYP24A1) [56]. В паращитовидных железах ФРФ23 ингибирует секрецию ПТГ, однако этот эффект зачастую преодолевается ФРФ23-опосредованной супрессией кальция, что влечет значительное повышение продукции ПТГ [57].

С течением времени были изучены новые, названные неканоническими, эффекты ФРФ23 на миокард, печень, иммунные клетки, костный мозг (рис. 3). Передача сигналов ФРФ23 в этих случаях происходит независимо от KL через рецепторы FGFR2-4 с участием других ко-рецепторов [58]. Активное изучение ФРФ23 продолжается на протяжении последних 20 лет, однако еще остаются нерешенные вопросы.

При избытке ФРФ23 наблюдаются гипофосфатемия, дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что приводит к фосфопенической остеомалиции, зачастую с переломами скелета. Из-за дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может развиваться вторичный гиперпаратиреоз.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОПУХОЛЬ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Опухолевой остеомалиции одинаково подвержены лица обоих полов, дебют заболевания наблюдается преимущественно в 40–45 лет, хотя встречается в любом возрасте [59–63]. Например, известны случаи пациентов с онкогенной остеомалицией в возрасте 11,5 года [59], 3 лет [60, 64] и даже 9 мес [62]. У детей преобладают гене-

тические формы гиперсекреции ФРФ23 (PHEX-синдром, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит и др., табл. 1) [15]. В случае выявления фосфопенической остеомалиции, индуцированной ФРФ23, необходимо исключать опухолевый генез. Настораживающими факторами в таком случае служат возраст и резкое начало заболевания.

Эпидемиология ФРФ23-опухолей остается малоизученной. По данным национального регистра Дании, с 2008 по 2018 гг. заболеваемость населения составила менее 0,13 на 100 000 человек, а у взрослых — 0,10 на 100 000 человек. Распространенность составила не более 0,70 на 100 000 человек среди всего населения и 0,43 на 100 000 среди взрослых. В 2018 г. среди взрослых было зарегистрировано не более 9 новых случаев. Код по МКБ-10 не определен, но чаще всего используются коды: M83.8 Другая остеомалиция у взрослых; E83.3 Нарушения обмена фосфора.

Клинические проявления онкогенной остеомалиции включают в себя значительные поражения опорно-двигательного аппарата с множественными переломами, выраженную мышечную слабость, которые в совокупности приводят к полной иммобилизации пациентов и развитию дыхательной недостаточности [1].

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Лабораторная диагностика

В среднем от начала симптомов до постановки диагноза проходит 3 года, а до хирургического лечения — 5 лет [21]. За это время у пациентов успевают развиваться переломы, деформации, выраженная хрупкость костей.

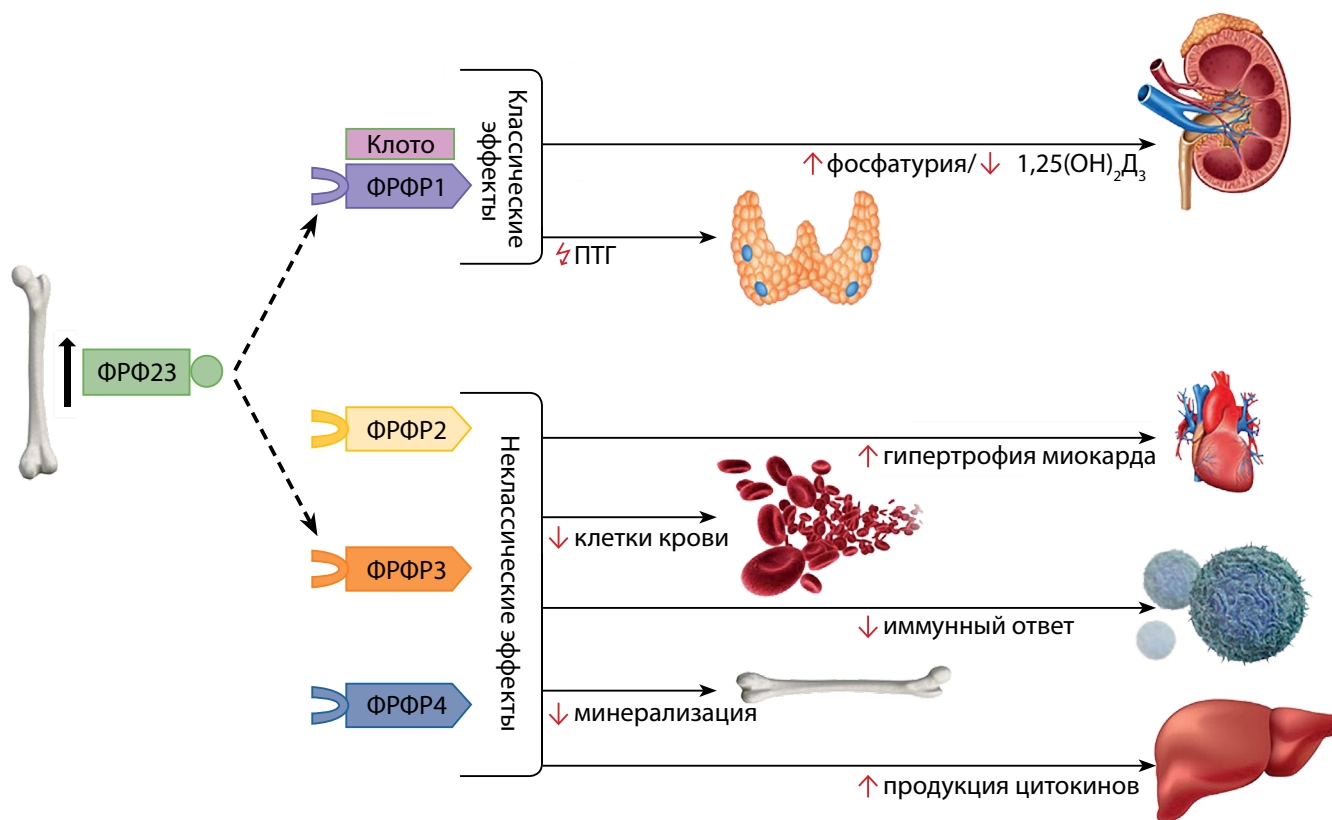


Рисунок 3. Эффекты ФРФ23.

Комментарий. ФРФ23, взаимодействуя с рецептором 1с FGF (ФРФР1) и ко-рецептором альфа-КЛОТО (Клото), регулирует баланс фосфатов, ингибирует синтез кальцитриола и опосредованно влияет на продукцию ПТГ. Изучаются новые эффекты ФРФ23 через взаимодействие с другими рецепторами (ФРФР2, -3, -4) и ко-факторами на миокард, печень, иммунные клетки, костный мозг.

Таблица 1. Заболевания, обусловленные ФРФ23

Заболевание	Аббревиатура	Тип	Ген	Механизм	Комментарии	OMIM
Дефицит ФРФ23 и гиперфосфатемия						
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 1	HFTC, HSS	AP	<i>GALNT3</i>	Дефицит ФРФ23	Отсутствует O-гликозилирование ФРФ23, в итоге избыточная инактивация ФРФ23	#211900 #610233
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 2	HFTC	AP	<i>FGF23</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации ФРФ23	#211900
Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз тип 3	HFTC	AP транслокация	<i>KL</i>	Дефицит ФРФ23	Мутации <i>Klotho</i>	#211900
Избыток ФРФ23 и гипофосфатемия						
X-связанный гипофосфатемический рахит	XLH	X-сцепленно	<i>RHFX</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в <i>RHFX</i> стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#307800
Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит	ADHR	AD	<i>FGF23</i>	Избыток ФРФ23	Мутантный белок ФРФ23 резистентен к инактивации и протеолизу	#193100
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом	ADHR	AD	<i>KL</i>	Избыток ФРФ23	Избыток ФРФ23	#612089
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 1 типа	ARHP	AP	<i>DMP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#241520
Аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит 2 типа	ARHP	AP	<i>ENPP1</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#173335
Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция; хондрокальциноз	CCAL2	AD	<i>ANKH</i>	Избыток ФРФ23	Мутации в генах стимулируют избыточную транскрипцию ФРФ23	#118600 #123000
Краниометафизарная дисплазия, синдром Джексона	CMDJ					
Остеосклеротическая костная дисплазия (Синдром Рейна)	RNS	AP	<i>FAM20C</i>	Избыток ФРФ23.	Мутантный белок <i>Fam20c</i> не способен фосфорилировать ФРФ23 для инактивации	#259775
Мутации рецепторов ФРФ23						
Остеоглофоническая дисплазия		AD?	<i>FGFR1</i>	Резистентность к ФРФ23	Резистентность к ФРФ23.	#166250
Ненаследуемые заболевания						
Опухоль-индуцированная остеомалиция	TIO		<i>FN1-FGFR1, FN1-FGF1</i>	Избыток ФРФ23	Гиперсекреция ФРФ23 опухолевыми клетками	
Хроническая почечная недостаточность	CKD			Избыток ФРФ23	Компенсаторное повышение ФРФ23	

Примечание. AP — аутосомно-рецессивный тип наследования; AD — аутосомно-доминантный тип наследования.

Таблица 2. Референсные интервалы TmP/GRF ммоль/л (индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ) [82]

Возраст	Мужской пол	Женский пол
Новорожденные	1,43–3,43	1,43–3,43
3 мес	1,48–3,30	1,48–3,30
6 мес	1,15–2,60	1,15–2,60
2–15 лет	1,15–2,44	1,15–2,44
25–35 лет	1,00–1,35	0,96–1,44
45–55 лет	0,90–1,35	0,88–1,42
65–75 лет	0,80–1,35	0,80–1,35

В 95% случаев пациенты наблюдаются с диагнозами: остеопороз, гиперпаратиреоз, различные варианты артритов и другие заболевания минерального обмена, а также у неврологов из-за выраженной мышечной слабости [3]. Во избежание поздней диагностики этого редкого, но излечимого заболевания мы рекомендуем всем пациентам с остеопорозом, патологическими переломами и миопатией определять уровень фосфора в крови.

Характерными лабораторными признаками ФРФ23-опухоли в крови являются гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы, ниже-нормальный уровень 25(OH) витамина D и низкие концентрации активного метаболита 1,25(OH)₂D, что может повлечь повышение уровней ПТГ и кальция [22, 65, 66]. При повышении уровня ПТГ необходима тщательная дифференциальная диагностика с гиперпаратиреозом, т.к. при длительном избытке ФРФ23 и реактивном повышении ПТГ развивается гиперплазия околощитовидных желез, которая ошибочно может трактоваться как первичный, а иногда и третичный гиперпаратиреоз. Далее оценивают потери фосфора с мочой. Для этого рассчитывают тубулярный индекс реабсорбции фосфора (TRP,%). В норме индекс реабсорбции фосфора должен составлять 85–95% [21]. При ФРФ23-опухоли фосфор активно экскретируется с мочой, и TRP,% составляет менее 85%. Расчет производится по представленной ниже формуле:

$$TRP, \% = \left[1 - \left(\left(\frac{UPh}{UCr^*} \right) \times \left(\frac{PCr^*}{PPh} \right) \right) \right] \times 100,$$

где TRP, % — тубулярный индекс реабсорбции фосфора;
UPh — фосфор разовой мочи (ммоль/л);
UCr — креатинин разовой мочи (ммоль/л);
PCr — креатинин плазмы либо сыворотки (ммоль/л);
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

* Если показатель креатинина представлен в единицах измерения мкмоль/л, то их следует перевести в ммоль/л. Для этого мкмоль/л необходимо разделить на 1000 и получить ммоль/л. **Пример:** креатинин 76,2 мкмоль/л = 0,0762 ммоль/л.

Пример:

дано: Фосфор разовой мочи — 11,72 (ммоль/л);
Креатинин разовой мочи — 3676,868 (мкмоль/л) = 3,676 ммоль/л;
Креатинин сыворотки — 76,1 (мкмоль/л) = 0,076 ммоль/л;
Фосфор сыворотки — 0,41 (ммоль/л).

$$41\% = \left[1 - \left(\left(\frac{11,72}{3,676} \right) \times \left(\frac{0,076}{0,41} \right) \right) \right] \times 100.$$

При наличии хронической болезни почек стоит рассчитать индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (TmP/GRF). Нормы приведены в таблице 2. Расчет TmP/GRF производится по одной из двух формул, в зависимости от уровня TRP.

Если TRP ≤ 0,86 (86%), тогда используют формулу:

$$TmP/GRF = PPh \times TRP^*,$$

где TmP/GRF — индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ;
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л);
TRP — тубулярный индекс реабсорбции фосфора (в долях).

* Показатель TRP для расчета по формуле необходимо перевести в доли. Для этого TRP, % следует разделить на 100. **Пример:** TRP 41% = 0,41.

Пример:

Дано: Тубулярный индекс реабсорбции фосфора — 41% = 0,41;
Фосфор плазмы либо сыворотки — 0,41 (ммоль/л).
0,1681 = 0,41 × 0,41.

Если TRP ≥ 0,86 (86%), тогда используют формулу:

$$TmP/GRF = 0,3 \times \frac{TRP^*}{1 - 0,8 \times TRP} \times PPh,$$

где TmP/GRF — индекс максимальной реабсорбции фосфатов с поправкой на СКФ;
TRP — тубулярный индекс реабсорбции фосфора (в долях);
PPh — фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л).

* Показатель TRP для расчета по формуле необходимо перевести в доли. Для этого TRP, % следует разделить на 100. **Пример:** TRP 41% = 0,41.

Пример:

дано: Тубулярный индекс реабсорбции фосфора — 87% = 0,87;
Фосфор плазмы либо сыворотки — 0,8 (ммоль/л)

$$0,858552633 = 0,3 \times \frac{0,87}{1 - 0,8 \times 0,87} \times 0,8.$$

После лабораторного подтверждения фосфопенической остеомалиции необходимо исключить наследуемые причины заболевания (табл. 1) [67], после чего можно приступить к топическому поиску новообразования. Наиболее известные варианты наследственных синдромов — мутации, влияющие на экспрессию гена *ФРФ23* (врожденные рахиты с мутациями в генах *FGF23*, *DMP-1*, *ENPP1*, *PHEX*). Реже встречаются мутации рецепторов (*FGFR1*) и ко-факторов (*Klotho*), с которыми связывается *ФРФ23*. При невозможности провести генетическое тестирование необходимо ориентироваться на возраст пациентов, наследственность, характер заболевания [68, 69].

Инструментальная диагностика

Для успешного хирургического лечения *ФРФ23*-опухолей крайне важной является топическая диагностика. До 2017 г. в РФ в качестве метода диагностики применялись МСКТ либо МРТ всего тела, по результатам которых опухоли не всегда идентифицировались. В 2018 г. в России начали использовать более продвинутые методы диагностики, основанные на средстве диагностических радиофармпрепаратов (РФП) к опухолевым рецепторам (соматостатиновые 2A типа *SSTR2A*) [1]. Применяется сцинтиграфия с РФП (^{99m}Tc-тектротид, ¹¹¹In-октреотид) либо позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ, ПЭТ/КТ) с РФП (соли галлия: *Ga DOTA-TATE*). Широко используемый препарат для поиска новообразований ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) не показал успешных результатов в диагностике *ФРФ23*-опухолей. Использование ¹⁸F-ФДГ обладает меньшей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией, а лучшим визуализирующим методом считается ПЭТ/КТ с *Ga DOTA-TATE* [70]. Также отметим, что 21% опухолей не имеют на своей поверхности рецепторов *SSTR2A*, а значит, их поиск на данный момент затруднен. В мире описано применение селективного забора крови из вен с определением *ФРФ23* в сомнительных (с точки зрения локализации опухоли) случаях [71, 72].

Таким образом, инструментальная диагностика опухолей, секретирующих *ФРФ23*, строится поэтапно. Вначале проводят функциональную визуализацию с использованием специфических РФП. Затем осуществляют топический поиск опухоли: КТ, и/или МРТ, и/или УЗИ. При таком подходе удастся диагностировать до 70% опухолей [72]. Образования обнаруживаются в мягких тканях (55%) или в костях (40%) любой локализации. Чаще поражаются конечности, голова и суставы. Размеры небольшие и составляют 1–2 см [73].

Гистологическая диагностика и молекулярно-генетические особенности опухолей

Патоморфология *ФРФ23*-опухолей остается предметом активного изучения. Патоморфологическое исследование проводят после хирургического иссечения для подтверждения мезенхимального происхождения и оценки границ опухоли. Не рекомендуется проводить предоперационную биопсию опухолей, т.к. при нарушении целостности образования возможно метастазирование по организму.

Гистологически фосфатурические мезенхимальные опухоли содержат остеокластоподобные гигантские

клетки, множественные веретенообразные клетки, зрелый жир, гиперваскуляризованная капсула отсутствует, а опухоль может инфильтрировать кость между трабекулами и соседние ткани [16]. Злокачественные признаки (высокая клеточная и митотическая активность, некроз) не характерны.

Иммуногистохимически определяется экспрессия *ФРФ23*, рецептора соматостатина 2A (в 79%), *FGFR1* (82%). J.-C. Lee и соавт. провели серию экспериментов и нашли типичные мутации в тканях опухоли — слияние генов *FN1-FGFR1*, реже *FN1-FGF1* (*FN1* — фибронектин) [74]. Предполагается, что мутантный белок, продукт слияния генов *FN1-FGFR1*, обладает стимулирующим действием на *FGFR1*-рецепторы на поверхности опухоли и таким образом потенцирует рост и развитие образования.

ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Хирургическое лечение — это метод выбора при *ФРФ23*-опухолях. А первая операция — главный шанс излечить пациента. Резекцию опухоли необходимо по возможности проводить широко, в пределах здоровых тканей, особенно если образование не имеет капсулы и врастает в окружающие ткани. Единичные клетки, оставленные в послеоперационной ране, будут секретировать *ФРФ23* и метастазировать. Рекомендуется избегать предоперационной биопсии и выскабливания опухоли по причине возможных метастазов. Желательно, чтобы операцию проводил опытный хирург, специализирующийся на пораженной области. Наиболее удобным показателем эффективности лечения является уровень фосфора, который восстанавливается уже на 5–10-е сутки после радикальной операции.

Отсутствие ремиссии может наблюдаться в следующих случаях:

- невозможность радикальной операции из-за расположения опухоли;
- метастатическое поражение;
- ошибочная постановка первоначального диагноза.

Все вышеописанные причины являются показаниями к проведению консервативной терапии. Общепринятой на сегодняшний день схемой лечения пациентов с гипофосфатемической остеомалицией является назначение альфакальцидола в дозах 4–4,5 мкг/сут, колекальциферола в поддерживающих дозах, по показаниям возможно применение препаратов фосфора 1–3 г/сут (суточную дозу распределяют на 3–4 приема в течение дня). Отметим, что препараты фосфора в России труднодоступны, а терапевтический ответ ограничен из-за побочных явлений, а именно диспептических расстройств (тошнота, рвота, диарея), развития нефрокальциноза и вторичного гиперпаратиреоза [75]. Многократный ежедневный прием (до 4–5 раз в сутки) солей фосфора снижает комплаентность пациентов.

Препарат бурсумаб (*KRN23*), являющийся моноклональным антителом к *ФРФ23*, доказал эффективность и безопасность у данной группы пациентов (с 2020 г.), а также при врожденных рахитах с *ФРФ23*-опосредованным механизмом развития (с 2018 г.). Использование бурсумаба продемонстрировало улучшение качества

жизни, восстановление уровня фосфора, улучшение мышечной силы и гистоморфометрических параметров (снижение объема неминерализованного остеоида) [76]. Несмотря на то что бурсумаб доказал свою краткосрочную эффективность, до сих пор отсутствует информация о его долгосрочных эффектах и о безопасности. Кроме того, поскольку бурсумаб не останавливает прогрессирование или рост опухоли, его применение ограничено пациентами с неоперабельными или нелокализованными опухолями [2]. Бурсумаб не зарегистрирован в России.

Идентификация транслокации *FN1-FGFR1* в качестве молекулярного драйвера опухолей вызвала интерес научного сообщества [75]. Разрабатываются препараты с нацеливанием на FGFR1 для блокирования роста опухоли и секреции FGF23 [31, 77–80]. Создан препарат ингибитор тирозинкиназы *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб*, который блокирует опухолевый FGFR1, что тормозит рост опухоли и секрецию ФРФ23. BGJ398/инфигратиниб уже показал свою эффективность, нормализуя ФРФ23 и снижая опухолевую нагрузку у пациентов с метастазами ФРФ23-опухоли [80]. Ингибитор *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб* является вариантом лечения, но из-за токсичности показан только пациентам с метастазами. Безопасность и эффективность применения ингибиторов FGFR являются областью активного изучения [31].

Цели консервативного лечения: в крови поддержание уровня фосфора в ниже-нормальных пределах, а показателей ПТГ, щелочной фосфатазы, кальция — в референсных интервалах. В качестве мониторинга исследуются показатели минерально-костного обмена каждые 3 мес. Кроме того, УЗИ почек проводится ежегодно, чтобы не пропустить развитие мочекаменной болезни на фоне медикаментозной терапии.

В литературе описаны альтернативные, но с недоказанной эффективностью методы лечения: препараты октреотида, цинакальцет, попытки радиочастотной абляции опухолевых очагов [81].

ОБСУЖДЕНИЕ

Онкогенная остеомалация является редким заболеванием, в связи с чем долго остается нераспознанной вплоть до наступления инвалидизирующих осложнений. Однако заподозрить диагноз можно, если измерить уровень фосфора в крови и рассчитать индекс реабсорбции фосфатов в моче. Чтобы не пропустить фосфопеническую остеомалацию, вовремя отличить ее от остеопороза, мы рекомендуем измерять уровень как кальция, так и фосфора в крови всем пациентам с патологическими переломами и диагностированным остеопорозом.

Поэтапная инструментальная диагностика в большинстве случаев эффективна. Применение РФП, использующих экспрессию рецепторов соматостатина, отражает явный прогресс в визуализации, но все еще существует значительный процент опухолей, которые не удается обнаружить. Возможно, визуализация улучшится благодаря более специфичным лигандам к SSTR2A и усовершенствованиям детекторов. Также актуальной разработкой является поиск новых эпитопов на поверх-

ности опухоли, таких как, например, мутантный белок, продукт слияния генов *FN-FGFR1*.

Развитие хирургических методов не стоит на месте, и опухоли, которые раньше были «неоперабельными», становятся доступны для резекции. Результаты хирургического лечения улучшаются благодаря распространению среди хирургов крайне важных фактов о том, что: 1) широкие резекции необходимы и приводят к стойкому излечению; 2) предоперационная биопсия опухоли не рекомендуется и может приводить к рецидивам; 3) опыт и профессионализм хирурга играют решающую роль в исходе операции. Кроме того, совершенствуются и исследуются менее инвазивные методы (радиочастотная абляция, лучевая терапия, селективный забор крови с определением ФРФ23 и радиохирургия). Если результаты испытаний подтвердят, что абляционные процедуры являются лечебными, то их можно будет использовать активнее [2].

На данный момент консервативная терапия улучшает качество жизни, состояние костной и мышечной массы благодаря возмещению дефицитов фосфора и витамина D. Очевидно, что возможности медикаментозного лечения улучшатся. Несмотря на то что бурсумаб не влияет на рост опухоли, он, вероятно, станет эффективным средством для борьбы с заболеванием, с лучшей переносимостью и наименьшим количеством побочных эффектов. Ингибитор *rap-FGFR BGJ398/инфигратиниб* возможен как вариант лечения, но из-за токсичности его применение ограничено. В настоящее время разрабатывается ряд препаратов-ингибиторов FGFR1, *rap-FGFR*, которые могут быть эффективны при ФРФ23-опухолях. Однако, чтобы доказать свою эффективность и безопасность, они должны иметь ограниченную токсичность, что маловероятно [2, 82].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на огромные успехи, достигнутые в понимании патогенеза и терапии опухолевой остеомалации, сохраняется необходимость в разработке более совершенных методов диагностики и лечения. Новые знания о молекулярных основах ФРФ23-опухолей вдохновляют на дальнейшие исследования. За последнее десятилетие в этой области достигнуты значительные успехи, и, видимо, их будет еще больше. Все это в совокупности дает надежду, что течение данного заболевания станет намного более благоприятным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Государственное задание № АААА-А20-120011690202-4 «Разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом вследствие эндокринопатий на основании изучения молекулярно-генетических предикторов, применения инновационных методов диагностики и исследования патогенеза редких заболеваний скелета».

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most Osteomalacia-associated Mesenchymal Tumors Are a Single Histopathologic Entity. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200401000-00001>
- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):128-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6>
- Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017;64(7):675-683. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0587>
- Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, et al. Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. *Int Orthop*. 2017;41(12):2597-2603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3610-3>
- Toro L, Barrientos V, León P, et al. Erythropoietin induces bone marrow and plasma fibroblast growth factor 23 during acute kidney injury. *Kidney Int*. 2018;93(5):1131-1141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.018>
- Rabadi S, Udo I, Leaf DE, Waikar SS, Christov M. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. *Am J Physiol Physiol*. 2018;314(1):F132-F139. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00081.2017>
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;19(3):429-435. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
- Новиков П.В. *Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика: монография.* — М.: Триада-Х; 2006. 336 с. [Novikov PV. *Rakhit i nasledstvennye rakhitopodobnye zabolevaniia u detei: diagnostika, lechenie, profilaktika: monografiia*. Moscow: Triada-Kh; 2006. 336 p. (In Russ.)].
- Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, et al. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>
- Gronskaja S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect*. 2020;9(7):627-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0219>
- Lesnyak O, Gladkova E, Aleksandrov N, et al. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):184. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00851-z>
- Lewiecki EM, Jackson A, Lake AF, et al. Bone Health TeleECHO: a Force Multiplier to Improve the Care of Skeletal Diseases in Underserved Communities. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):474-482. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00543-9>
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-774. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05315>
- Grebennikova TA, Umiarova DS, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporos Bone Dis*. 2019;21(4):24-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>
- Tella SH, Amalou H, Wood BJ, et al. Multimodality Image-Guided Cryoablation for Inoperable Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2248-2256. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3219>
- Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3903>
- Mak MP, da Costa e Silva VT, Martin RM, et al. Advanced prostate cancer as a cause of oncogenic osteomalacia: an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer*. 2012;20(9):2195-2197. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1474-z>
- Savva C, Adhikaree J, Madhusudan S, Chokkalingam K. Oncogenic osteomalacia and metastatic breast cancer: a case report and review of the literature. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):267-272. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00398-y>
- Lin H-A, Shih S-R, Tseng Y-T, et al. Ovarian Cancer-Related Hypophosphatemic Osteomalacia—A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4403-4407. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2120>
- Reinert RB, Bixby D, Koenig RJ. Fibroblast Growth Factor 23-Induced Hypophosphatemia in Acute Leukemia. *J Endocr Soc*. 2018;2(5):437-443. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00010>
- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-R77. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0006>
- Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
- White KE, Larsson TE, Econs MJ. The Roles of Specific Genes Implicated as Circulating Factors Involved in Normal and Disordered Phosphate Homeostasis: Frizzled Related Protein-4, Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein, and Fibroblast Growth Factor 23. *Endocr Rev*. 2006;27(3):221-241. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0019>
- Armelin HA. Pituitary Extracts and Steroid Hormones in the Control of 3T3 Cell Growth. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70(9):2702-2706. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.70.9.2702>
- Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth. *Nature*. 1974;249(5453):123-127. doi: <https://doi.org/10.1038/249123a0>
- Hui Q, Jin Z, Li X, Liu C, Wang X. FGF Family: From Drug Development to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1875. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19071875>
- Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2(3):REVIEWS3005. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-3-reviews3005>
- Billings PC, Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):272-280. doi: <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1045066>
- Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S, et al. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J Lifestyle Med*. 2015;5(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.15280/jlm.2015.5.1.1>
- Comps-Agrar L, Dunshee DR, Eaton DL, Sonoda J. Unliganded fibroblast growth factor receptor 1 forms density-independent dimers. *J Biol Chem*. 2015;290(40):24166-24177. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.681395>
- Fedyanin MY, Khmelkova DN, Serebriyskaya TS, et al. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR. *Adv Mol Oncol*. 2015;2(1):027. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.027-038>
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277(2):494-498. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3):345-348. doi: <https://doi.org/10.1038/81664>
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(11):6500-6505. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.101545198>
- Simpson MA, Hsu R, Keir LS, et al. Mutations in FAM20C Are Associated with Lethal Osteosclerotic Bone Dysplasia (Raine Syndrome), Highlighting a Crucial Molecule in Bone Development. *Am J Hum Genet*. 2007;81(5):906-912. doi: <https://doi.org/10.1086/522240>
- Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J Med Genet*. 1989;26(12):786-788. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.26.12.786>
- Liu S, Zhou J, Tang W, et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Metab*. 2006;291(1):E38-E49. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00008.2006>
- Francis F, Hennig S, Korn B, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet*. 1995;11(2):130-136. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1095-130>
- Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, et al. Loss-of-Function ENPP1 Mutations Cause Both Generalized Arterial Calcification of Infancy and Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):267-272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.006>
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*. 2006;38(11):1310-1315. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1905>

41. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61(1):91-104. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.051308.111339>
42. White KE, Evans WE, O'Riordan JH, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3):345-348. doi: <https://doi.org/10.1038/81664>
43. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(1):7-19. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0189-5>
44. Takashi Y, Fukumoto S. Phosphate-sensing and regulatory mechanism of FGF23 production. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):877-883. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01205-9>
45. Park MY, Herrmann SM, Saad A, et al. Biomarkers of Kidney Injury and Klotho in Patients with Atherosclerotic Renovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):443-451. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.07290714>
46. David V, Dai B, Martin A, et al. Calcium Regulates FGF-23 Expression in Bone. *Endocrinology*. 2013;154(12):4469-4482. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1627>
47. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Physiol*. 2010;299(4):F882-F889. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
48. Meir T, Durlacher K, Pan Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014;86(6):1106-1115. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.215>
49. Xiao L, Eslinger A, Hurley MM. Nuclear fibroblast growth factor 2 (FGF2) isoforms inhibit bone marrow stromal cell mineralization through FGF23/FGFR/MAPK in vitro. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1):35-45. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1721>
50. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. Circulating αKlotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4710-4715. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI64986>
51. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol*. 2015;4(3):215-266. doi: <https://doi.org/10.1002/wdev.176>
52. Teven CM, Farina EM, Rivas J, Reid RR. Fibroblast growth factor (FGF) signaling in development and skeletal diseases. *Genes Dis*. 2014;1(2):199-213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.005>
53. Bernuy J, Gonzales GF. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbilidad. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(2):326. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.322.1628>
54. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004;113(4):561-568. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI19081>
55. Rabadi S, Udo I, Leaf DE, et al. Acute blood loss stimulates fibroblast growth factor 23 production. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(1):F132-F139. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00081.2017>
56. Tohyama O, Imura A, Iwano A, et al. Klotho Is a Novel β-Glucuronidase Capable of Hydrolyzing Steroid β-Glucuronides. *J Biol Chem*. 2004;279(11):9777-9784. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M312392200>
57. Ho BB, Bergwitz C. FGF23 signalling and physiology. *J Mol Endocrinol*. 2021;66(2):R23-R32. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>
58. Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda JR, et al. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins (Basel)*. 2019;11(3):175. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11030175>
59. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. [Rickets following bone tumor]. *Helv Paediatr Acta*. 1959;14:554-565.
60. Fernández-Cooke E, Cruz-Rojas J, Gallego C, et al. Tumor-Induced Rickets in a Child With a Central Giant Cell Granuloma: A Case Report. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1518-e1523. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2218>
61. Jung G-H, Kim J-D, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop B*. 2010;19(1):127-132. doi: <https://doi.org/10.1097/BPB.0b013e32832f59cb>
62. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1881>
63. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, et al. Successful Use of Denosumab for Life-Threatening Hypercalcemia in a Pediatric Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(4):272-278. doi: <https://doi.org/10.1159/000510625>
64. Crossen SS, Zambrano E, Newman B, et al. Tumor-induced Osteomalacia in a 3-Year-Old With Unresectable Central Giant Cell Lesions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(1):e21-e24. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000686>
65. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000;29(3):117-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s002560050581>
66. Mamedova E, Dimitrova D, Przhivalkovskaya E, et al. Non-lethal Raine Syndrome in a Middle-Aged Woman Caused by a Novel FAM20C Mutation. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(5):567-572. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00599-w>
67. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaia Zhe, Tsoriev TT, et al. The endocrine function of the bone tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):28-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015128-37>
68. Belaya Z, Golounina O, Nikitin A, et al. Multiple bilateral hip fractures in a patient with dyskeratosis congenita caused by a novel mutation in the PARN gene. *Osteoporos Int*. 2021;32(6):1227-1231. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05758-6>
69. Yukina M, Nuralieva N, Sorkina E, et al. Atypical progeroid syndrome (p.E262K LMNA mutation): a rare cause of short stature and osteoporosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2021;2021(6):1227-1231. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0188>
70. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3575-3581. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2052>
71. Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2010;268(4):390-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02262.x>
72. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1295-1302. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.316>
73. Wang H, Zhong D, Liu Y, et al. Surgical Treatments of Tumor-Induced Osteomalacia Lesions in Long Bones: Seventeen Cases with More Than One Year of Follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(13):1084-1094. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01299>
74. Lee JC, Su SY, Changou CA, et al. Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1335-1346. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.137>
75. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-1388. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>
76. Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. OR13-1 Burosumab Improves the Biochemical, Skeletal, and Clinical Symptoms of Tumor-Induced Osteomalacia Syndrome. *J Endocr Soc*. 2019;3(S1):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-OR13-1>
77. Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2486-2497. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.478>
78. Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res*. 2013;28(4):899-911. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1810>
79. Fumarola C, Bozza N, Castelli R, et al. Expanding the Arsenal of FGFR Inhibitors: A Novel Chloroacetamide Derivative as a New Irreversible Agent With Anti-proliferative Activity Against FGFR1-Amplified Lung Cancer Cell Lines. *Front Oncol*. 2019;9(S1):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00179>
80. Collins MT. Striking response of tumor-induced osteomalacia to the FGFR inhibitor NVP-BGJ398. In: *American Society of Bone and Mineral Research annual meeting*. Seattle: WA; 2015.
81. Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, et al. Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. *JBM Plus*. 2019;3(7):116-120. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10178>
82. Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 1998;35(2):201-206. doi: <https://doi.org/10.1177/000456329803500203>

Рукопись получена: 31.05.2022. Одобрена к публикации: 11.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гронская Софья Александровна** [Sofya A. Gronskaia, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: sofyaants@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7055-2407>; SPIN-код: 7624-0391

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gronskaia SA, Belaya ZE, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© К.О. Кузнецов^{1*}, А.Ю. Михеева², А.А. Ишмухаметова³, Т.А. Толстых³, А.Р. Галляметдинова⁴, З.У. Ботирова⁴, А.А. Забирова⁴, А.Ш. Шарипова⁴, А.Б. Шайхлисламова⁴, Д.Р. Абдрахманова⁴

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Сахарный диабет является хроническим заболеванием с растущей распространенностью во всем мире, вместе с тем увеличивается и распространенность его осложнений, включая гастроэнтеропатию. Патофизиология диабетической гастроэнтеропатии (ДГ) объединяет гипергликемию, дисфункцию блуждающего нерва, снижение экспрессии синтазы оксида азота в миентеральном сплетении, изменения в интерстициальной клеточной сети Кахаля, а также окислительный стресс. Клиническими признаками ДГ являются гастроэзофагеальный рефлюкс, гастропарез, запор, боль в животе и диарея. Среди методов диагностики выделяют манометрию с измерением pH (оценка моторики пищевода), сцинтиграфию опорожнения желудка, дыхательный тест (с целью оценки гастропареза), аспирацию и культивирование содержимого тощей кишки (с целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста). На сегодняшний день не существует окончательного лечения ДГ — междисциплинарный подход направлен на замедление прогрессирования заболевания, облегчение симптомов и восстановление функции желудочно-кишечного тракта. Пациентам рекомендуются диета с низким содержанием простых сахаров и высоким содержанием клетчатки, оптимизация гликемического контроля при целевой гликемии менее 180 мг/дл. Что касается медикаментозной терапии, оправдано использование прокинетики и противорвотных средств, а при возникновении синдрома избыточного бактериального роста — проведение антибактериальной терапии (рифаксимин). Также накапливаются современные подходы к лечению ДГ, включая использование ботулинического токсина, пилоропластику и электрическую стимуляцию желудка у отдельных пациентов. Несмотря на постоянную разработку новых методов лечения, они пока не способны полностью излечить ДГ в ближайшем будущем, что делает необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая гастроэнтеропатия; гастропарез; диарея; запор.

DIABETIC GASTROENTEROPATHY: MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Anastasiia Ju. Mikheeva², Adeliya A. Ishmukhametova³, Tatiana A. Tolstykh³, Alina R. Gallyametdinova⁴, Zebiniso U. Botirova⁴, Azalia A. Zabirowa⁴, Alsu Sh. Sharipova⁴, Albina B. Shaikhislamova⁴, Dilara R. Abdrakhmanova⁴

¹N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Almazov national medical research centre, Saint Petersburg, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Bashkir state medical university, Ufa, Russia

Diabetes mellitus is a chronic disease with a growing prevalence worldwide, however, the prevalence of its complications, including gastroenteropathy, is also increasing. The pathophysiology of diabetic gastroenteropathy (DH) combines hyperglycemia, vagus nerve dysfunction, decreased expression of nitric oxide synthase in the myenteric plexus, changes in the interstitial Cajal cell network, as well as oxidative stress. Clinical signs of DH are gastroesophageal reflux, gastroparesis, constipation, abdominal pain and diarrhea. Among the diagnostic methods are manometry with pH measurement (assessment of esophageal motility), gastric emptying scintigraphy, respiratory test (to assess gastroparesis), aspiration and cultivation of the contents of the jejunum (to diagnose bacterial overgrowth syndrome). To date, there is no definitive treatment for DH — an interdisciplinary approach is aimed at slowing the progression of the disease, relieving symptoms and restoring gastrointestinal function. Patients are recommended a diet low in simple sugars and high in fiber; optimization of glycemic control with a target glycemia of less than 180 mg/dl. As for drug therapy, the use of prokinetics and antiemetics is justified, and in case of excessive bacterial growth syndrome, antibacterial therapy (rifaximin) is carried out. Modern approaches to the treatment of DH are also accumulating, including the use of botulinum toxin, pyloroplasty and electrical stimulation of the stomach in individual patients. Despite the constant development of new treatments, they are not yet able to completely cure DH in the near future, which makes it necessary to conduct further research in this area.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic gastroenteropathy; gastroparesis; diarrhea; constipation.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетический гастропарез был впервые описан в 1945 г. Уэйном Ранделлсом, позже, в 1958 г., был введен термин *gastroparesis diabeticorum* [1]. Данная патология является одним из самых распространенных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (СД1 и СД2), она характеризуется ранней сытостью, длительной постпрандиальной полнотой, вздутием живота, тошнотой и рвотой, а также болью в животе [2]. Патофизиология диабетической гастроэнтеропатии (ДГ) сложна. Считается, что нейропатия энтеральной нервной системы, индуцированная гипергликемией, является одной из основных причин развития ДГ. Немаловажную роль играет уменьшение количества интерстициальных клеток Кахаля (ИКК) и кишечных глиальных клеток. С другой стороны, окислительный стресс и воспаление также влияют на регенеративные процессы в кишечнике и на его иннервацию [3]. Таким образом, ДГ является комплексным осложнением СД, обусловленным дисфункцией автономной нервной системы и дисрегуляцией секреции и действия гормонов, что проявляется нарушением моторики пищевода, желудка и кишечника и сопровождается характерными симптомами.

Несмотря на то что данное осложнение СД было описано пять десятилетий назад, его диагностика и лечение по-прежнему являются актуальной проблемой для врачей практического здравоохранения.

Настоящий обзор литературы сфокусирован на патофизиологических аспектах, клинической диагностике, а также привносит новые данные о лечении ДГ. Целью обзора является анализ литературы, посвященной патогенезу, современным методам диагностики и лечения ДГ.

Настоящий обзор литературы выполнен с целью критической оценки собранного материала. Произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Science Direct, Scopus и Google Scholar. Условиями поиска было наличие слов «diabetic gastroenteropathy», «gastroparesis», «diabetes mellitus», «сахарный диабет», «диабетическая гастроэнтеропатия» 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 те статьи, названия и аннотации которых были релевантны условиям поиска. Разногласия между авторами относительно приемлемости разрешали путем консенсуса. В обзор включены исследования, опубликованные за последние 10 лет. Анализу подвергали полные тексты статей и их аннотации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным регистра, включающего 84 региона РФ, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД1 — 5,5% (265,4 тыс.), СД2 — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.) [4].

Распространенность ДГ не установлена. В некоторых исследованиях упоминалась кумулятивная частота диабетического гастропареза за 10 лет, составившая 5,2% для пациентов с СД1 и 1% для пациентов с СД2 [5, 6]. Однако

из-за постоянного увеличения числа пациентов с СД2 распространенность ДГ среди них будет повышаться [7].

Что касается распространенности симптомов ДГ, то дисмоторика пищевода составляет 63%, рефлюкс — 41%, у 60% пациентов наблюдаются запоры, а у 20% — диарея [8]. Такие различия в распространенности, вероятно, связаны с отсутствием ранней диагностики симптомов ДГ.

ФИЗИОЛОГИЯ

Опорожнение желудка

Опорожнение желудка — это физиологический процесс, позволяющий осуществлять транзит переваренной пищи в двенадцатиперстную кишку [2]. Данный процесс является механическим и регулируется сложными нейрогуморальными механизмами [9, 10]. Парасимпатическая регуляция осуществляется через блуждающий нерв, волокна которого проходят от ЖКТ к ядру одиночного тракта и затем через дорсальное ядро блуждающего нерва выходят в миентеральное сплетение. В стенке желудка формируются два двигательных контура: возбуждающий и тормозной, которые распределяются гетерогенным образом (допуская интегральную функцию в желудочной биомеханике) в теле желудка, антральном отделе, привратнике, а также в ИКК [9]. Кроме того, существует несколько нейротрансмиттеров, которые участвуют в нейрогуморальной регуляции на разных уровнях (ацетилхолин, норадреналин, ГАМК, дофамин и т.д.), а также гормонов, синтезируемых в поджелудочной железе, тонком кишечнике и нервной системе, некоторые из них задерживают опорожнение желудка (холецистокинин, лептин и глюкагоноподобный пептид-1), а другие — ускоряют (мотилин, грелин) [9].

Скорость опорожнения желудка разная в зависимости от консистенции и характера пищи, поэтому низкокалорийная и жидкая пища быстро покидает желудок [9–11]. Большая часть твердой пищи задерживается в желудке от 2 до 3 ч (т.к. она превращается в мягкие частицы с образованием кислотного химуса, после чего попадает в двенадцатиперстную кишку со средней скоростью 1–4 Ккал/мин) [12]. Однако опорожнение не всегда является полным, существует межпищевой период, в течение которого частицы пищи проходят без переваривания. В последнее время благодаря широкому развитию неинвазивных методов исследования, таких как сцинтиграфия, физиология опорожнения желудка стала более понятна [9]. Адекватная биомеханика опорожнения желудка является результатом нормальной координации между проксимальной и дистальной областями желудка [12]. Дно желудка служит резервуаром для его содержимого (в результате расслабления под действием оксида азота) [2, 13], а затем действует как напорный насос. В теле желудка его содержимое перемешивается со скоростью 3 перистальтические волны в минуту [10, 11, 14], привратник действует как затвор, который пропускает частицы размером не более 1–2 мм [15]. В процессе опорожнения желудка определяются 2 фазы: дигестивная (транспортировка химуса в двенадцатиперстную кишку) и интердигестивная (полное опорожнение желудка от неперевариваемых частиц за счет перистальтических волн); гормоны, ускоряющие опорожнение, участвуют во второй фазе [9].

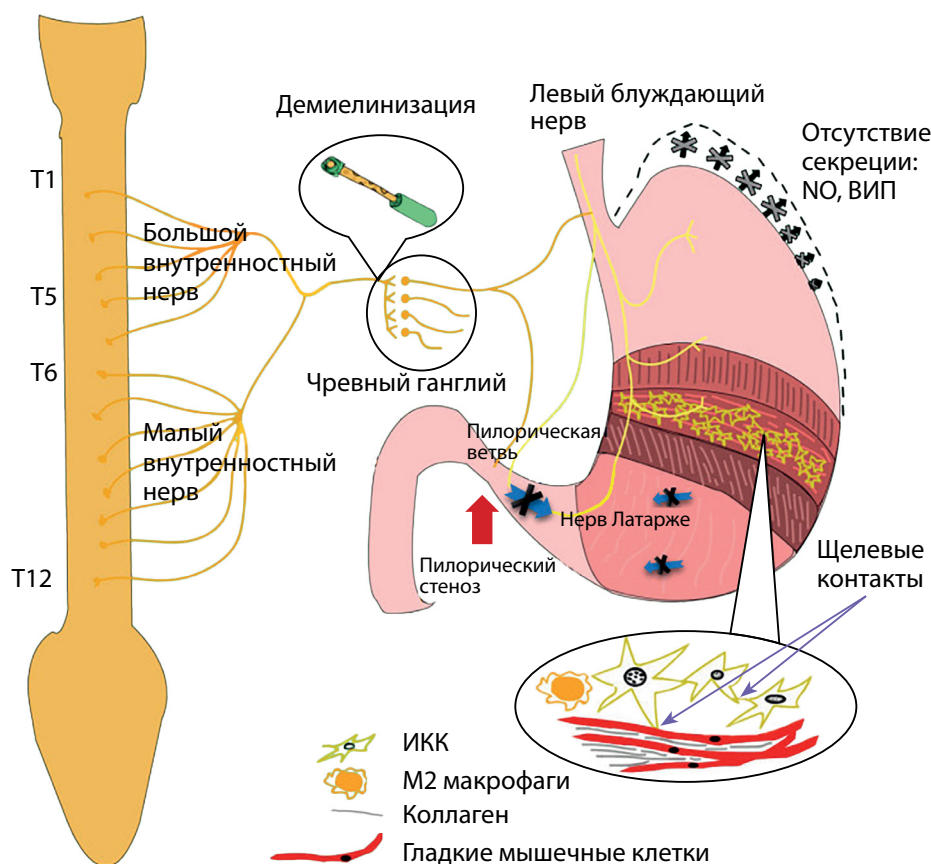


Рисунок 1. Патогенез диабетического гастропареза.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гастропарез определяется как замедленное опорожнение желудка при отсутствии механической обструкции. Хотя точный механизм желудочной дисфункции и происхождения симптомов неизвестен, существуют факторы, способствующие ее развитию, такие как гипергликемия, дисфункция блуждающего нерва, недостаточная экспрессия нейронной синтазы оксида азота (nNOS) в миентеральном сплетении, уменьшение количества и качества клеток-пейсмейкеров, собственных водителей ритма, ИКК, которые принимают участие в генерации перистальтических волн, а также окислительный стресс [15] (рис. 1). Моторные нарушения ЖКТ являются многофакторным процессом, в его основе лежат нарушения как центрального, так и периферического отделов вегетативной нервной системы, что проявляется нарушениями модулирующего воздействия вегетативной нервной системы в основном за счет превалирования тормозящей иннервации в сравнении с возбуждающей вследствие нарушения проведения нервных импульсов на уровне нервных волокон и сплетений [16].

Резкое повышение или снижение (вдвое) уровня глюкозы крови может вызывать соответственно задержку или ускорение опорожнения желудка [12, 16]. Кроме того, нарушение опорожнения желудка может вызывать колебания гликемии, которые, в свою очередь, влияют на скорость опорожнения желудка, тем самым замыкая порочный круг. При наличии гипергликемического состояния возникают спазм привратника и гипомоторика в антральном отделе желудка, приводящая к задержке его опорожнения. Гипогликемическое состояние вызывает стимуляцию блуждающего нерва [15].

Аналогичным образом вагусная дисфункция играет роль в развитии диабетического гастропареза. Вагусная нейропатия приводит к снижению релаксации привратника, нарушению сокращения антрального отдела желудка, а также к нарушению антропилорической координации [17, 18].

Изменения в энтеральной нервной системе также играют важную роль в патогенезе ДГ. Миентеральное сплетение составляет скопление нервных волокон, расположенных между продольными и круговыми мышцами кишечника, оно принимает участие в координации моторной функции желудка. Миентеральное сплетение состоит из возбуждающих (холинергических) и тормозных (нитергических) двигательных нейронов, первичных афферентных нейронов и интернейронов [17]. Возбуждающие двигательные нейроны индуцируют мышечные сокращения, высвобождая нейротрансмиттеры, такие как ацетилхолин и субстанция Р, в то время как тормозные нейроны расслабляют мышечную ткань путем высвобождения оксида азота, АТФ и вазоактивного интестинального пептида [13]. Патологические изменения в данных механизмах влияют на моторную регуляцию и приводят к задержке опорожнения желудка, нарушению аккомодации и желудочной дисритмии [15].

В экспериментах на NOD-мышцах (Non-Obese Diabetes), так называемой модели диабета без ожирения, было выявлено обратимое снижение экспрессии желудочного nNOS, предполагается, что у пациентов с диабетом может существовать отрицательная регуляция nNOS без потери нитратных нейронов [13]. Исследование на крысах с диабетом, индуцированным введением стрептозотоцина (СТЗ), показало обратимую потерю nNOS после 4–8 нед, которая прогрессировала до необратимой в результате

апоптоза, вызванного окислительным стрессом после 12 нед. Поскольку активный фермент nNOS представляет собой димеризованный белок, потеря этой димеризации может вызывать нарушение нервно-мышечной функции в антральном отделе желудка крыс с СТЗ-диабетом [19].

Уменьшение количества ИКК было зарегистрировано в животных моделях, а также у пациентов с диабетическим гастропарезом. В моделях NOD-мышей и крыс с СТЗ-диабетом была обнаружена потеря ИКК как в теле желудка, так и в антральном отделе [15]. Консорциум клинических исследований гастропареза получил данные, отражающие корреляцию клеточных изменений в желудке (оценивали биопсийный материал) с симптомами пациентов, страдающих гастропарезом [20]. Авторы выявили связь между снижением ИКК и частотой опорожнения желудка. В отличие от данных, полученных в предыдущих исследованиях, у пациентов с СД экспрессия nNOS не была значительно снижена. Следует отметить, что биопсийный материал был собран у пациентов, перенесших установку желудочного нейростимулятора, и поэтому данная выборка не является репрезентативной для общей популяции пациентов с диабетическим гастропарезом [20].

Хорошо известно, что СД вызывает состояние окислительного стресса и способствует снижению азотной функции. Повышенный окислительный стресс в моделях мышей-NOD, обусловленный потерей макрофагальной гем-оксигеназы-1 (ГО-1), которая в норме защищает энтеральную нервную систему от воздействия свободных радикалов, был связан с уменьшением количества и качества ИКК, вызывающим задержку опорожнения желудка. Задержка опорожнения желудка связана с потерей макрофагальной ГО-1. Индукция ГО-1 обращает вспять задержку опорожнения желудка [2].

Немаловажную роль в патогенезе ДГ играют гуморальные воздействия, эффекты которых можно разде-

лить на стимулирующие и тормозящие. Холецистокинин, гастрин и инсулин являются основными стимуляторами постпрандиальной моторики, причем известно, что инсулин воздействует опосредованно через центры блуждающих нервов. Гастрин обладает выборочной активацией моторики двенадцатиперстной кишки, а также верхних отделов тонкого кишечника [16].

Тормозящее влияние на моторную активность тонкой кишки обнаружено и у глюкагона. Грелин является гастроинтестинальным пептидом, который является стимулятором выработки гормона роста, а также отвечает за появление чувства голода. В эксперименте было показано, что грелин усиливает желудочную сократимость. Он вырабатывается «пустым» желудком и тонким кишечником, после чего поступает в кровь. Непосредственно перед приемом пищи уровень грелина в крови возрастает, и возникает чувство голода. Важная роль отводится глюкагоноподобному пептиду 1 и гастроинтестинальному полипептиду. Имеются данные, что глюкагоноподобный пептид 1 участвует в регуляции скорости опорожнения желудка, принимает непосредственное участие в глюкозозависимой регуляции постпрандиальной гликемии и обладает центральным механизмом модуляции чувства насыщения [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Распространенность желудочно-кишечной диспепсии выше у пациентов с СД, чем в общей популяции, примерно на 70% [21].

В результате нарушения механизмов моторики и секреции в ЖКТ диабетическая энтеропатия может поражать любой его участок, включая пищевод, поражения которого встречаются более чем у 60% больных СД [22, 23]. Алгоритм диагностики ДГ представлен на рисунке 2.

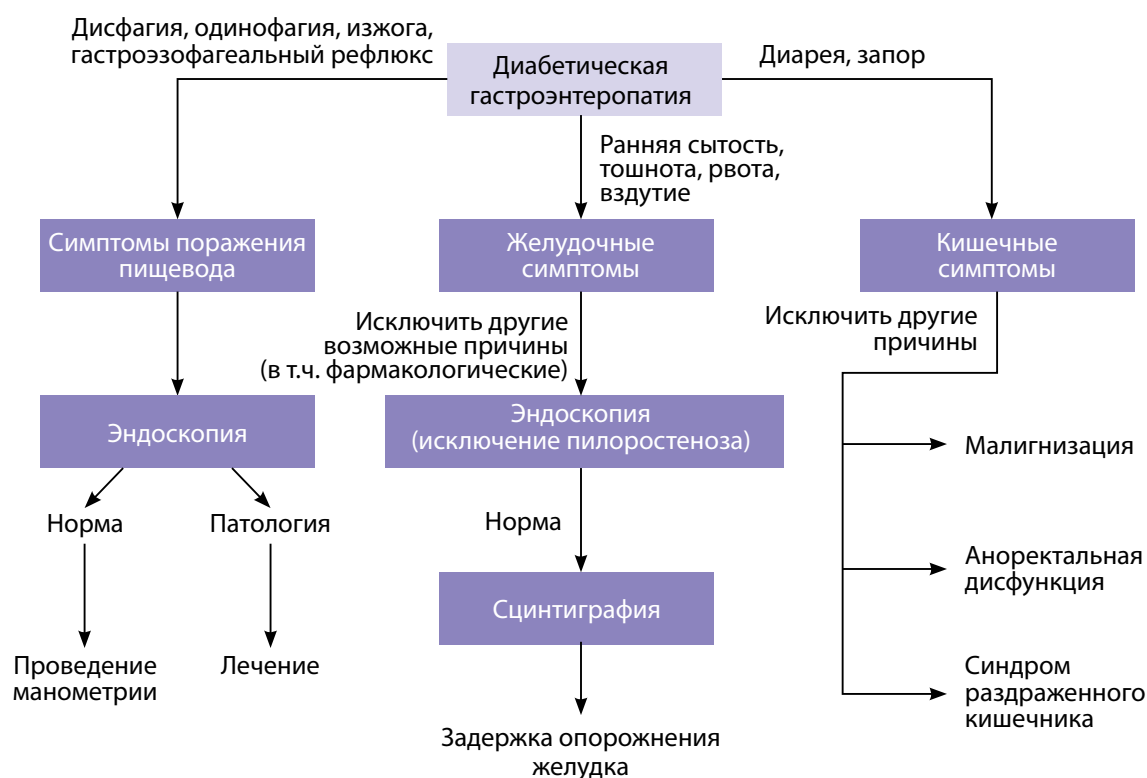


Рисунок 2. Алгоритм диагностики диабетической гастроэнтеропатии.

Изменения пищевода

Нарушение моторики пищевода обычно сопровождается симптомами гастроэзофагеального рефлюкса или дисфагии. Тем не менее также может наблюдаться одинофагия, обычно связанная с кандидозом пищевода [22].

В некоторых случаях гастроэзофагеальный рефлюкс проявляется в виде кашля и ухудшения функции внешнего дыхания, усложняя диагностику [23]. Изжога связана с гастроэзофагеальным рефлюксом в 41% случаев [22].

Исследования у пациентов с дисфагией показали, что симптомы встречаются чаще у женщин и белых людей. Кроме того, около 45% больных СД с дисфагией имели моторные нарушения в пищеводе. При сравнении групп пациентов с дисфагией больные СД имели более высокий процент курения и индекс массы тела, чем группа пациентов с дисфагией без СД. Результаты манометрии показали, что пациенты, принимающие инсулин, имели более выраженную слабость глотания при отсутствии корреляции с уровнями гликозилированного гемоглобина [23]. Эпизоды острой гипергликемии были связаны с более низкой моторикой пищевода и большей дисфагией [10]. Кроме того, наличие вегетативной и периферической нейропатии и ретинопатии связано с более высокой частотой эрозивного эзофагита по сравнению с пациентами без нейропатии [24].

Желудочные расстройства

Клинические симптомы гастропареза включают тошноту, рвоту, раннее насыщение, постпрандиальную полноту, вздутие живота, отрыжку и дискомфорт в верхней части живота. Эти симптомы могут пересекаться с симптомами, наблюдаемыми при функциональной диспепсии [25, 26].

Кардинальные симптомы гастропареза обычно присутствуют в комбинации, а не по отдельности. Хотя симптомы идиопатического и диабетического гастропареза схожи, рвота и раннее насыщение чаще встречаются при диабетическом гастропарезе, в то время как боль в животе чаще встречается при диабетическом гастропарезе [25].

Метаанализ 92 исследований показал, что задержка опорожнения желудка коррелирует с желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота (отношение шансов — ОШ 1,6; 95% доверительный интервал — ДИ 1,4–1,8), рвота (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,6–2,7), раннее насыщение (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,6) и незначительно с болями в животе (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,0–2,2) при ОШ 2,0 [27]. У пациентов с СД наиболее сильная корреляция была обнаружена между ранним наступлением сытости и задержкой опорожнения желудка. Тем не менее нейропатия может приводить к изменениям моторики желудка и уменьшению выраженности симптомов.

У пациентов с СД1 было замечено, что женщины страдают гастропарезом чаще (5,8%, $P<0,001$), чем мужчины (3,5%, $P<0,001$), кроме того, гастропарез выявлялся у пациентов преимущественно старшей возрастной группы. Пациенты с гастропарезом обычно имели длительную продолжительность диабета, более высокие уровни гликозилированного гемоглобина, а также более частые эпизоды тяжелой гипогликемии [28], аналогичное влияние пола также наблюдалось у пациентов с СД2. Причина различий в распространенности диабетического гастропареза между мужчинами и женщинами неизвест-

на; однако моторика желудка зависит от нейронального синтеза оксида азота, нарушение димеризации nNOS вызывает снижение синтеза NO, что приводит к снижению релаксации гладкой мускулатуры желудка.

Среди факторов риска ожирение у пациентов с СД повышает вероятность развития гастропареза в 10 раз. Имеются данные, что 50% пациентов с идиопатическим гастропарезом имеют избыточный вес или страдают ожирением, при этом выраженность симптомов зависит от индекса массы тела. Пациенты с ожирением в меньшей степени страдают от потери аппетита, но имеют более высокую частоту развития гастроэзофагеального рефлюкса [10].

Расстройства кишечника

Наиболее распространенными симптомами со стороны кишечника являются запор, диарея, боль и вздутие живота. Частота хронических запоров выше (25%), чем хронической диареи (5%), в группе пациентов с СД [25].

Исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) показало, что 25% пациентов с СД имели желудочно-кишечные симптомы, но, в отличие от предыдущих исследований, в этом сообщалось, что только хроническая диарея была более распространена у пациентов СД, чем в группе пациентов, не страдающих СД (11,2% против 6,0%, $P<0,0001$). Однако в распространенности хронических запоров подобных различий выявлено не было. Кроме того, пациенты с СД и хронической диареей, как правило, принимали больше гипогликемических препаратов, чаще всего метформин; диабетики с хроническими запорами имели сниженную функцию почек. Не было обнаружено значимой связи между кишечными симптомами и наличием нейропатии, уровнями гликозилированного гемоглобина и продолжительностью СД [29].

Диарея обычно длится более 6 нед, водянистая, безболезненная, без примеси крови, и ее связь с продолжительностью СД является вариабельной. Хроническая диарея чаще встречается у женщин, развивается примерно через 8 лет после постановки диагноза СД на фоне нормального стула или даже запора и проявляется резким увеличением частоты и объема стула. Ночная диарея и недержание кала являются двумя наиболее отличительными признаками диабетической диареи [3].

Заболевания прямой кишки и анального отверстия

Недержание кала чаще встречается у больных СД, это связано с продолжительностью заболевания и наличием микрососудистых осложнений. У больных СД снижается тонус внутреннего анального сфинктера [25].

Распространенность недержания кала колеблется в пределах 7–15%, однако пациенты не всегда говорят об этом симптоме. Кишечные расстройства, такие как диарея, являются независимым фактором риска недержания кала. Кроме того, курение, ожирение, пожилой возраст, малоподвижный образ жизни и женский пол также являются факторами риска [30].

ШКАЛЫ ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ

В связи с необходимостью контроля желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с СД предпочтение отдается анкетированию. В последние годы эти вопросники меняются, но, несмотря на это, многие исследователи

продолжают использовать непроверенные инструменты для оценки желудочно-кишечных симптомов. Хотя анкетирование является стандартом для симптоматической оценки, оно может быть не оптимальным для мониторинга изменений симптомов с течением времени ввиду наличия систематических ошибок при повторных опросах [26].

В анкетах должны использоваться четкие формулировки, оцениваться все соответствующие симптомы, а также они должны давать сопоставимые результаты при оценке пациентов с постоянными симптомами и выявлять клинически значимые изменения [31].

Наиболее широко используемыми опросниками являются индекс тяжести желудочно-кишечных симптомов (PAGI-SYM), индекс кардинальных симптомов гастропареza (GCSI), шкала оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRS), анкета для оценки запора (PAC-SYM), а также анкета для оценки качества жизни при запорах (PAC-QOL) [26].

PAGI-SYM оценивает выраженность симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ. Он содержит 20 пунктов и разделен на 6 разделов: изжога-рефлюкс, тошнота-рвота, вздутие живота, боль в верхней и нижней частях живота. Данный индекс полезен для оценки гастроэзофагеального рефлюкса, диспепсии и гастропареza [22, 26]. GCSI включает в себя три шкалы, которые оценивают тошноту-рвоту, постпрандиальную полноту-раннее насыщение и вздутие живота. GCSI в течение 2 нед позволяет оценить тяжесть симптомов гастропареza. Для оценки эффективности лечения был разработан ежедневный дневник индекса кардинальных симптомов гастропареza (ANMS GCSI-DD) [32].

GSRS содержит 15 пунктов, объединенных в 5 групп: рефлюкс, боль в животе, расстройства желудка, диарея и запор. GSRS обеспечивает более широкую перспективу, чем предыдущий вопросник; тем не менее, по-прежнему необходимы дополнительные исследования для адекватной корреляции между баллами анкеты и объективными показателями желудочно-кишечных расстройств. Тем не менее этот инструмент не очень чувствителен к гастроэзофагеальному рефлюксу [21, 32].

PAC-SYM и PAC-QOL были разработаны для оценки тяжести симптомов и качества жизни у пациентов с запорами. Первая анкета состоит из 12 пунктов и трех групп: абдоминальные симптомы, ректальные симптомы и характеристика стула. Опросник M-PAC-SYM был разработан для пациентов с хроническими запорами и может быть полезен для оценки функциональных запоров, связанных с СД [33].

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Заболевания пищевода

Выявление симптомов со стороны пищевода у больных СД проводится так же, как и у пациентов без диабета. Типичных симптомов гастроэзофагеального рефлюкса бывает достаточно для постановки диагноза. Эндоскопия не рекомендуется в диагностических целях, однако она может быть эффективна для диагностики осложнений в слизистой оболочке пищевода, а также для выявления кандидозного эзофагита [21, 29].

Нарушение моторики пищевода можно оценить с помощью манометрии и видеофлюороскопического исследования глотания. Измерение pH может быть полезно при оценке гастроэзофагеального рефлюкса с использованием мониторинга импеданса, что позволяет оценить транзит воздуха и жидкости [21].

Манометрия позволяет оценить время транзита пищи в пищеводе, а также давление в нижнем пищеводном сфинктере. Манометрия в сочетании с измерением pH служит лучшим способом оценки моторики пищевода [21, 23].

Желудочные расстройства

Сцинтиграфия опорожнения желудка является методом выбора для диагностики гастропареza. При использовании данного метода пациент принимает пищу, меченую технецием-99, после чего оценивается опорожнение желудка. Также его можно использовать для измерения времени прохождения пищи в тонком и толстом кишечнике. Показания к проведению сцинтиграфии включают инсулинозависимый СД с наличием постпрандиальных симптомов или СД с плохим гликемическим контролем, неязвенную диспепсию, тяжелый эзофагит, вызванный рефлюксом, тошноту, рвоту, потерю веса, дискомфорт в верхней части живота, раннее наступление сытости, а также может использоваться для оценки ответа на лечение прокинетическими препаратами. После приема меченой пищи жидкое содержимое быстро проходит через желудок, в то время как твердые компоненты пищи концентрируются в дне желудка [34]. В норме остаточное желудочное содержимое должно составлять менее 60% через 2 ч после приема пищи и менее 10% через 4 ч. Более высокие значения указывают на наличие гастропареza. Задержка более 60% желудочного содержимого через 2 ч имеет чувствительность 100% и специфичность 20%. Задержка более 10% желудочного содержимого через 4 ч имеет чувствительность 100% и специфичность 70% для диагностики гастропареza [35].

При проведении дыхательного теста нерадиоактивный изотоп C13 связывается с легкоусвояемым веществом, как правило, октановой кислотой, которая смешивается с твердой пищей, всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки с последующим метаболизмом в печени до C13-CO₂, который можно измерить в выдыхаемом воздухе. Дыхательный тест имеет чувствительность 89% и специфичность 80%. По сравнению со сцинтиграфией дыхательный тест проще в выполнении и не имеет радиоактивной нагрузки на организм, однако сопутствующие заболевания, такие как целиакия, могут влиять на диагностическую значимость данного теста [26]. Дыхательный тест проводится в течение 4 ч после 8-часового голодания. Образцы выдоха собирают перед едой и затем каждые 30 мин [36].

Капсульная эндоскопия позволяет непрерывно измерять давление, pH и температуру при движении по ЖКТ. Процедура включает в себя стандартизированное питание с последующим приемом капсулы. Данные из капсулы передаются на приемный блок. С помощью этого метода было установлено, что около 44% пациентов с СД1 и разной степени сенсомоторной нейропатией имели нарушение моторики в одном или нескольких сегментах ЖКТ независимо от наличия симптомов [37]. Изменения

pH в различных сегментах ЖКТ могут отражать ферментацию в области слепой кишки, которая оказывает влияние на время транзита содержимого в толстой кишке. Капсульная эндоскопия имеет существенные ограничения, обусловленные высокой стоимостью процедуры и необходимостью ее проведения в специализированных центрах. Только 52,5% результатов согласуются со сцинтиграфией, поэтому у пациентов с подозрением на гастропарез требуются дополнительные исследования [26, 36].

Также возможно использование рентгеноконтрастных методов исследования, которые имеют широкую доступность и пользу для выявления значительных изменений во времени прохождения содержимого по кишечнику и опорожнения желудка. Однако эти методики не обладают высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики гастропареза, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований [26].

Все вышеупомянутые методы исследования могут выполняться только после исключения механической обструкции, которая может вызывать симптомы, подобные гастропарезу [36].

Кишечные расстройства

Одной из фундаментальных причин желудочно-кишечных симптомов является избыточный бактериальный рост в кишечнике, диагностическими стандартами этого состояния служат аспирация и культивирование содержимого тощей кишки. С целью аспирации необходимо прибегать к эндоскопии, в результате чего возникает высокая вероятность внешнего бактериального обсеменения и получения ложноотрицательных данных. Дыхательные тесты не показали адекватной чувствительности [21, 26, 36].

При запорах возможно использование аноректальной манометрии для оценки расстройства дефекации. Оценка времени прохождения содержимого по кишеч-

нику также возможна с помощью вышеописанных методов исследования. Важно проводить тщательное исследование кишечника, чтобы исключить злокачественные новообразования [23].

Лекарства, используемые пациентами, следует рассматривать как возможную причину диареи и запоров. Кроме того, из-за более высокой распространенности целиакии у пациентов с диабетом, чем среди населения в целом, оправданным является скрининг с использованием серологических тестов [21, 23].

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствуют лекарства от ДГ. Поэтому основными целями лечения являются задержка прогрессирования заболевания, устранение симптомов, предупреждение осложнений, а также восстановление нормальной функции. Лечение ДГ является мультидисциплинарным. Оно требует участия нескольких специалистов, таких как гастроэнтеролог, эндокринолог, диетолог, психолог, интервенционный радиолог и хирург [21].

Дидактическим путем мы разделили лечение гастропареза и диабетической энтеропатии, учитывая, что обе формы заболевания могут сосуществовать (рис. 3).

Лечение диабетического гастропареза

Большинство пациентов, как правило, имеют легкое и умеренное течение заболевания и, следовательно, хорошо реагируют на диетические модификации и гликемический контроль, а также на прокинетики и противорвотные препараты [38, 39]. Небольшой процент пациентов имеют тяжелое течение заболевания, характеризующееся плохой оральной толерантностью, хроническим недоеданием, а также частыми госпитализациями [3].

С другой стороны, также важно контролировать сопутствующие заболевания, которые обычно имеются

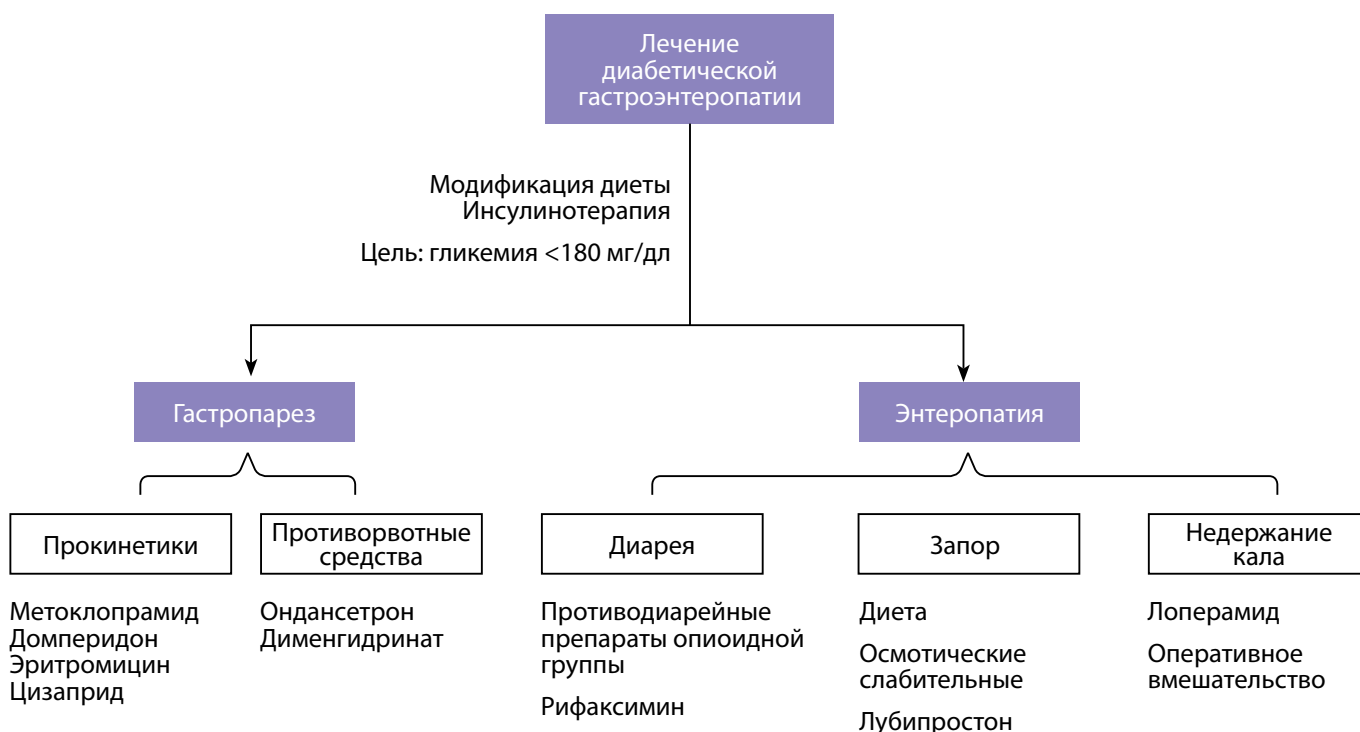


Рисунок 3. Лечение диабетической гастроэнтеропатии.

у пациентов с диабетическим гастропарезом, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, дисмоторика кишечника, дефицит витамина D и других микроэлементов, бактериальные и грибковые инфекции ЖКТ, а также макросудисто-микросудистые осложнения СД [40, 41].

Рекомендации в отношении питания

Модификация диеты представляет собой первую линию в лечении гастропареза, например, интервальное питание уменьшает выраженность симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, хотя его эффективность не была четко установлена [42, 43].

Пациенты с диабетическим гастропарезом, как правило, потребляют более низкое количество калорий, чем рекомендуется, а также испытывают значительный дефицит микро- и макроэлементов [44]. Диета, основанная на низком содержании простых сахаров и продуктов, богатых клетчаткой, предложенная Американской диабетической ассоциацией (АДА) [45], обычно не имеет пользы для пациентов с диабетическим гастропарезом [3].

Рекомендуются меры, способствующие опорожнению желудка или не задерживающие его [3]. Именно поэтому потребление жиров, клетчатки и газированных жидкостей должно быть сведено к минимуму [36]. Рекомендуется использовать поэтапный подход, начиная с жидкой пищи, обладающей высокой питательной ценностью (супы, коктейли), а затем добавлять твердую пищу, которая не задерживает опорожнение желудка [3]. Продукты с низким содержанием жира должны употребляться 4–5 раз в день. Пациентов необходимо проинструктировать о том, что во время приема пищи необходимо запивать ее жидкостью, а также сидеть или ходить на протяжении 1–2 ч после еды.

Если все эти рекомендации неэффективны, пациенту следует предложить потреблять общее количество калорий в жидкостях (супы или коктейли), т.к. способность к опорожнению жидкого содержимого желудка часто сохраняется [41].

Необходимо отметить важность просвещения пациентов и их семей по поводу диетических модификаций. Установлено, что распространенность консультаций по питанию у больных СД с гастропарезом составляет менее 40% [44].

Гликемический контроль

Жизненно важно обеспечить адекватный гликемический контроль, чтобы свести к минимуму острые проявления гастропареза и улучшить опорожнение желудка [3, 43].

Лечение, используемое для достижения адекватного контроля гликемии, должно быть индивидуализировано [3, 43]. Пероральные сахароснижающие средства не рекомендуются к применению у пациентов с СД2 при наличии клинически значимого диабетического гастропареза. На фармакокинетику этих препаратов оказывает влияние задержка опорожнения желудка; поэтому данные препараты не являются идеальными для обеспечения эффективного гликемического контроля [3, 43].

Аналогичным образом неблагоприятные эффекты противодиабетических препаратов также играют важную роль, например побочные реакции со стороны ЖКТ на фоне применения метформина; гипогликемия,

обусловленная препаратами сульфонилмочевины; диарея и вздутие живота при использовании ингибиторов альфа-глюкозидазы; противоречивый эффект на опорожнение желудка оказывают ингибиторы дипептидилпептидазы-4, а также ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2. Относительно инъекционной терапии агонисты глюкагоноподобного пептида-1 могут усугублять симптомы гастропареза [3, 43].

Пациентам с диабетическим гастропарезом и СД1, а также большинству пациентов с СД2 требуется инсулин для обеспечения гликемического контроля [46]. Рекомендуется использовать прандиальный инсулин после еды, чтобы предотвратить постпрандиальную гипогликемию, т.к. полноценный прием пищи может быть затруднен. Многократный прием небольших порций еды, активный мониторинг глюкозы и частое использование небольших доз инсулина быстрого действия рекомендуются для предотвращения постпрандиальной гипергликемии [3]. В настоящее время рекомендуемым методом обеспечения гликемического контроля у пациентов с диабетическим гастропарезом является непрерывная подкожная инфузия инсулина (инсулиновая помпа), которая показала свою эффективность в оптимизации гликемии, а также снижении частоты госпитализаций [47]; однако нельзя забывать об экономических издержках, которые влечет за собой данный метод лечения. Применение предварительно смешанных инсулинов не рекомендуется в этой группе пациентов [7].

Фармакологическое лечение

Препараты, наиболее часто используемые при лечении диабетического гастропареза, обычно включают прокинетики и противорвотные средства [3].

Метоклопрамид является антагонистом D-2 рецепторов, обладающим противорвотным и прокинетиическим эффектами, он усиливает сокращения антрального отдела желудка, а также координирует антральную и дуоденальную моторику. Максимальная суточная доза составляет 40 мг/сут. Его можно использовать парентерально при наличии выраженных симптомов. Среди побочных эффектов отмечается повышение концентрации пролактина в сыворотке крови. Гинекомастия и галакторея могут возникать у взрослых мужчин, подростков и детей, в то время как у взрослых женщин может развиваться олигоменорея. Кроме того, он может стимулировать синтез альдостерона и вызывать неконтролируемую гипертензию у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, а также удлинять интервал Q-T у некоторых пациентов [3]. Это единственный препарат, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения гастропареза; однако в феврале 2009 г. FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам установили ограничение для длительного использования метоклопрамида (более 12 нед) из-за риска развития необратимой поздней дискинезии, что ограничило его применение [39].

Домперидон также является антагонистом рецепторов D-2, имеет одинаковую эффективность с метоклопрамидом, но с меньшим побочным воздействием на центральную нервную систему, поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер [48]. Было

установлено, что суточная доза 10–30 мг, вводимая за 30 мин до еды и перед сном, уменьшала выраженность симптомов со стороны ЖКТ, а также количество госпитализаций из-за гастропареза.

Эритромицин является макролидом с агонистическим действием на мотилиновые рецепторы в ЖКТ. Он увеличивает опорожнение желудка дозозависимым образом. Было показано, что эритромицин стимулирует опорожнение желудка у пациентов с гастропарезом. Суточная доза 50–100 мг, вводимая 3 раза в сутки, в сочетании с модификацией диеты может быть эффективна для контроля гастропареза. Также были выявлены случаи удлинения интервала Q–T [3, 9].

Цизаприд является мощным прокинетиическим средством, которое, действуя в желудке через 5-гидрокситриптаминовые рецепторы, ускоряет опорожнение желудка от твердой пищи и снижает выраженность диспепсических симптомов [3].

Также существуют прокинетиические препараты, которые находятся на этапе разработки, среди которых агонисты мотилина, агонисты грелина и новые агонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов 4 типа [3, 9].

Как тошнота, так и рвота являются наиболее инвалидизирующими симптомами у пациентов с диабетическим гастропарезом. В качестве противорвотных средств можно использовать агонисты серотонина, например, ондансетрон в дозе 4–8 мг 2 раза в сутки, или антагонисты гистаминовых рецепторов 1 типа, например, дименгидринат в дозе 50 мг 4 раза в сутки. Оба класса препаратов часто используются отдельно или в комбинации с прокинетиическими средствами [3].

Другие методы лечения

Ботулинический токсин, мощный ингибитор нервно-мышечной передачи, был постулирован для улучшения опорожнения желудка и уменьшения выраженности симптомов гастропареза за несколько месяцев; однако двойные слепые рандомизированные исследования показали, что улучшение опорожнения желудка при его использовании не приводит к коррекции симптомов [49].

Аналогичным образом существует интерес к роли привратника в развитии гастропареза, исходя из этого, некоторые авторы предлагают пероральную эндоскопическую миотомию желудка (G-POEM) в качестве метода лечения у рефрактерных пациентов. Р. Mekaroonkamol и соавт. описали 3 случая пациентов с рефрактерным гастропарезом различной этиологии, которые излечились после проведения G-POEM [50].

Для группы пациентов с тяжелым течением гастропареза и рефрактерностью к терапии может быть эффективна электрическая стимуляция желудка. Было показано, что она уменьшает выраженность тошноты и рвоты, а также улучшает общее состояние и качество жизни пациентов после 6 мес терапии [51, 52].

Значительное число пациентов нуждаются в хирургическом лечении ввиду рефрактерности к другим вышеописанным методам терапии. Основная роль хирургического лечения заключается в облегчении симптомов, декомпрессии желудка, обеспечении доступа к энтеральному питанию, а также стимуляции опорожнения желудка [3].

Лечение диабетической энтеропатии

Поражение кишечника при СД имеет различные проявления: хроническая диарея (вовлечение тонкой кишки), запор при поражении толстого отдела кишечника, а также недержание кала. Все они объясняются мульти-системной природой заболевания (вегетативная нейропатия, инфекционное поражение, аутоиммунный характер поражения при СД 1 типа) [39, 50, 53].

Хроническая диарея

Распространенность хронической диареи у больных СД колеблется от 3,7 до 22% [53]; по сравнению с общей популяцией, у них примерно в 2 раза выше риск развития диареи [31]. Важной частью лечения является оценка статуса гидратации и баланса электролитов, на которые предстоит воздействовать. Как и при гастропарезе, целью лечения является достижение адекватного гликемического контроля и диетической модификации. Если эти первоначальные меры оказываются неэффективными, лекарственная терапия противодиарейными препаратами опиоидной группы должна назначаться с осторожностью из-за их возможной токсичности: мегаколон и риск развития синдрома избыточного бактериального роста [10].

При развитии синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике следует начать антибактериальную терапию. Рифаксимин является лучшим научно обоснованным средством для лечения данной патологии, он обладает местным действием в ЖКТ и уменьшает выраженность симптомов у 33–99% пациентов [54]. Аналоги соматостатина, такие как октреотид и ланреотид, также улучшают состояние пациентов [8]. Другой распространенной причиной диареи у больных СД является прием метформина, который снижает всасывание желчных солей и искусственных подсластителей в подвздошной кишке, он расщепляется кишечной флорой с образованием водорода и короткоцепочечных жирных кислот, которые являются причиной развития диареи [55].

Тем не менее специфического лечения хронической диареи у больных СД не существует. Применение аналогов соматостатина показано при неэффективности других методов лечения.

Запор

Когда запор является основной жалобой, хорошая гидратация, питание с высоким содержанием клетчатки и обычные физические нагрузки являются первой линией терапии. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования показывают, что прием натурального подорожника (10 г два раза в день) или льняного семени (10 г два раза в день) уменьшает симптомы запора и улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2. На сегодняшний день отсутствуют исследования, оценивающие эффекты слабительных средств у пациентов с запорами на фоне ДГ [56, 57]. Основное лечение фокусируется на устранении симптомов с использованием диеты, способствующей размягчению стула, а также слабительных средств.

Хотя и без особых убедительных доказательств эффективности, можно предложить использовать осмотические слабительные средства, например полиэтиленгликоль; при недостаточной эффективности могут быть

добавлены стимулирующие слабительные, такие как бисакодил и пикосульфат. Лубипростон, активатор хлоридных каналов, увеличивает секрецию толстой кишки, уменьшая время прохождения содержимого по кишечнику и повышая количество спонтанных дефекаций у пациентов с запорами на фоне СД [47, 58].

Недержание кала

При лечении недержания кала, которое часто усугубляется диареей, приоритетом является выявление основной причины диареи и ее устранение. Часто состояние улучшается само по себе на фоне адекватного гликемического контроля [8]. Лечение рефрактерных случаев представляет определенные сложности и иногда требует наложения стомы [47, 50].

Нейромодулирующая электростимуляция крестцового нерва является новой методикой лечения недержания кала и восстановления чувствительности в анальном канале. Данный метод лечения является перспективным, однако требуется проведение дополнительных исследований у пациентов с ДГ [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД является хроническим заболеванием с растущей распространенностью во всем мире, вместе с тем увеличивается и распространенность его осложнений, включая гастроэнтеропатию. Патофизиология диабетической гастроэнтеропатии объединяет гипергликемию, дисфункцию блуждающего нерва, снижение экспрессии синтазы оксида азота в миентеральном сплетении, изменения в интерстициальной клеточной сети Кахаля, а также окислительный стресс.

Клиническими признаками ДГ являются гастроэзофагеальный рефлюкс, гастропарез, запор, боль в животе и диарея. Среди методов диагностики выделяют манометрию с измерением pH (оценку моторики пищевода), сцинтиграфию опорожнения желудка, дыхательный тест (с целью оценки гастропареза), аспирацию и культивирование содержимого тощей кишки (с целью диагностики синдрома избыточного бактериального роста). На сегодняшний день не существует окончательного лечения

ДГ — междисциплинарный подход направлен на замедление прогрессирования заболевания, облегчение симптомов и восстановление функции ЖКТ. Пациентам рекомендуются диета с низким содержанием простых сахаров и высоким содержанием клетчатки, оптимизация гликемического контроля при целевой гликемии менее 180 мг/дл. Что касается медикаментозной терапии, оправдано использование прокинетиков и противорвотных средств, а при возникновении синдрома избыточного бактериального роста — проведение антибактериальной терапии (рифаксимин).

Также накапливаются современные подходы к лечению ДГ, включая использование ботулинического токсина, пилоропластики и электрической стимуляции желудка у отдельных пациентов. Несмотря на постоянную разработку новых методов лечения, они пока не способны полностью излечить ДГ в ближайшем будущем, что делает необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

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; Михеева А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Ишмухаметова А.А. — анализ данных, написание статьи; Толстых Т.А. — интерпретация результатов, написание статьи; Галляметдинова А.Р. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Ботирова З.У. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Забирова А.А. — анализ данных, редактирование статьи; Шарипова А.Ш. — получение данных, редактирование статьи; Шайхлисламова А.Б. — получение данных, редактирование статьи; Абдрахманова Д.Р. — получение данных, редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию 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

- Kumar M, Chapman A, Javed S, et al. The Investigation and Treatment of Diabetic Gastroparesis. *Clin Ther*. 2018;40(6):850-861. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.012>
- Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):1-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.03.002>
- Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2012;2(2):18701. doi: <https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i2.18701>
- Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shetakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225-1233. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.047>
- Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225-1233. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.047>
- Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):39-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.11.005>
- Kurniawan AH, Suwandi BH, Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones*. 2019;51(3):263-271
- Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(4):e13546. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13546>
- Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1615-1631. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06287-2>

11. Kuo P, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Pathophysiology and management of diabetic gastropathy: a guide for endocrinologists. *Drugs*. 2007;67(12):1671-1687. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200767120-00003>
12. Schvarcz E, Palmér M, Aman J, et al. Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1997;113(1):60-66. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70080-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70080-5)
13. Watkins CC, Sawa A, Jaffrey S, et al. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression and function that is lost in diabetic gastropathy. *J Clin Invest*. 2000;106(3):373-384. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI8273>
14. Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(9):1171-1186. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.795948>
15. Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull*. 2013;105(1):213-230. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt003>
16. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е. В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // *Consilium Medicum*. — 2007. — №2. — С. 25-32. [Leites Yu.G., Galstian G.R., Marchenko E.V. Gastroenterologicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta. *Consilium Medicum*. 2007;2:25-32. (In Russ.)].
17. Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12(1):175628481985204. doi: <https://doi.org/10.1177/1756284819852047>
18. Nguyen LA, Snape WJ Jr. Clinical presentation and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):21-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2014.11.003>
19. Gangula PR, Maner WL, Micci MA, et al. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(3):725-733. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00406.2006>
20. Grover M, Bernard CE, Pasricha PJ, et al. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):531-539. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01894.x>
21. Du YT, Rayner CK, Jones KL, et al. Gastrointestinal Symptoms in Diabetes: Prevalence, Assessment, Pathogenesis, and Management. *Diabetes Care*. 2018;41(3):627-637. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1536>
22. Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, et al. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):143-154. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0234-1>
23. Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1108-1114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.024>
24. George NS, Rangan V, Geng Z, et al. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):890-895. doi: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000894>
25. Concepción Zavaleta MJ, González Yovera JG, Moreno Marreros DM, et al. Diabetic gastroenteropathy: An underdiagnosed complication. *World J Diabetes*. 2021;12(6):794-809. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i6.794>
26. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *J Diabetes Res*. 2018;2018(6):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3827301>
27. Vijayvargiya P, Jameie-Oskoei S, Camilleri M, et al. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(5):804-813. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316405>
28. Aleppo G, Calhoun P, Foster NC, et al. T1D Exchange Clinic Network. Reported gastroparesis in adults with type 1 diabetes (T1D) from the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Complications*. 2017;31(12):1669-1673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.08.014>
29. Sommers T, Mitsuhashi S, Singh P, et al. Prevalence of Chronic Constipation and Chronic Diarrhea in Diabetic Individuals in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):135-142. doi: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0418-8>
30. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):82-88. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.310>
31. Mouli VP, Ahuja V. Questionnaire based gastroesophageal reflux disease (GERD) assessment scales. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(3):108-117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-011-0105-9>
32. Revicki DA, Camilleri M, Kuo B, et al. Evaluating symptom outcomes in gastroparesis clinical trials: validity and responsiveness of the Gastroparesis Cardinal Symptom Index-Daily Diary (GCSI-DD). *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(5):456-463. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01879.x>
33. Neri L, Conway PM, Basilisco G. Laxative Inadequate Relief Survey (LIRS) Group. Confirmatory factor analysis of the Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) among patients with chronic constipation. *Qual Life Res*. 2015;24(7):1597-1605. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0886-2>
34. Alipour Z, Khatib F, Tabib SM, et al. Assessment of the Prevalence of Diabetic Gastroparesis and Validation of Gastric Emptying Scintigraphy for Diagnosis. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017;26(1):17-23. doi: <https://doi.org/10.4274/mirt.61587>
35. Farrell MB. Gastric Emptying Scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 2019;47(2):111-119. doi: <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.227892>
36. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-829. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc062614>
37. Farmer AD, Pedersen AG, Brock B, et al. Type 1 diabetic patients with peripheral neuropathy have pan-enteric prolongation of gastrointestinal transit times and an altered caecal pH profile. *Diabetologia*. 2017;60(4):709-718. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4199-6>
38. Asha MZ, Khalil SFH. Pharmacological Approaches to Diabetic Gastroparesis: A systematic review of randomised clinical trials. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019;19(4):291-304. doi: <https://doi.org/10.18295/SQUMJ.2019.19.04.004>
39. Careyva B, Stello B. Diabetes Mellitus: Management of Gastrointestinal Complications. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):980-986.
40. Kedar A, Nikitina Y, Henry OR, et al. Gastric dysmotility and low serum vitamin D levels in patients with gastroparesis. *Horm Metab Res*. 2013;45(1):47-53. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323689>
41. Ajumobi AB, Griffin RA. Diabetic gastroparesis: evaluation and management. *Hosp Physician*. 2008;44:27-35.
42. Olsson EA, Störsrud S, Grundin H, et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):375-385. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.453>
43. Jalleh R, Marathe CS, Rayner CK, et al. Diabetic Gastroparesis and Glycaemic Control. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):153. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1281-8>
44. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141(2):486-498. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.045>
45. Farmer AD, Kadiramanathan SS, Aziz Q. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(5):S32-S36. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>
46. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602-613. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336>
47. Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia*. 2011;54(11):2768-2770. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2282-6>
48. Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1230-1234. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00456.x>
49. Lacy BE, Crowell MD, Schettler-Duncan A, et al. The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2341-2347. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2341>

50. Mekaroonkamol P, Li LY, Dacha S, et al. Gastric peroral endoscopic pyloromyotomy (G-POEM) as a salvage therapy for refractory gastroparesis: a case series of different subtypes. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(8):1272-1277. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12854>
51. Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. *Gastroenterology.* 2003;125(2):421-428. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00878-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00878-3)
52. Abell TL, Johnson WD, Kedar A, et al. A double-masked, randomized, placebo-controlled trial of temporary endoscopic mucosal gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):496-503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.05.022>
53. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2165-2170. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01289.x>
54. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(3):349-358. doi: <https://doi.org/10.1517/13543780902780175>
55. Ebert EC. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Dis Mon.* 2005;51(12):620-663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2005.11.002>
56. Nouredin S, Mohsen J, Payman A. Effects of psyllium vs. placebo on constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in patients with type 2 diabetes and chronic constipation. *Complement Ther Med.* 2018;40(S1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.07.004>
57. Soltanian N, Janghorbani M. A randomized trial of the effects of flaxseed to manage constipation, weight, glycemia, and lipids in constipated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond).* 2018;15(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0273-z>
58. Christie J, Shroff S, Shahnavaz N, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Examine the Effectiveness of Lubiprostone on Constipation Symptoms and Colon Transit Time in Diabetic Patients. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):356-364. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.531>
59. Haas S, Brock C, Krogh K, et al. Does Sacral Nerve Stimulation Improve Continence Through Enhanced Sensitivity of the Anal Canal? A Pilot Study. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(11):1039-1046. doi: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000677>

Рукопись получена: 22.03.2022. Одобрена к публикации: 13.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Михеева Анастасия Юрьевна [Anastasiia Ju. Mikheeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0809-0728>; SPIN-код: 3482-0195; e-mail: nastya.mixeeva.2018@inbox.ru

Ишмухаметова Аделия Айратовна [Adeliya A. Ishmukhametova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0281-3211>; SPIN-код: 4202-5632; e-mail: adeliya_2704@mail.ru

Толстых Татьяна Александровна [Tatiana A. Tolstykh]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8687-9623>; SPIN-код: 4807-5541; e-mail: taniaevdt@gmail.com

Галляметдинова Алина Рустамовна [Alina R. Gallyametdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9977-0819>; SPIN-код: 4388-6020; e-mail: almaz.makar123@gmail.com

Ботирова Зебинисо Улугбек кизи [Zebiniso U. Botirova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-1616>; SPIN-код: 2228-4660; e-mail: z-botirova@mail.ru

Забирова Азалия Альбертовна [Azalia A. Zabirowa]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2180-3737>; SPIN-код: 6195-0410; e-mail: khamitovaaa2308@gmail.com

Шарипова Алсу Шамильевна [Alsu Sh. Sharipova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5527-352X>; SPIN-код: 3228-8881; e-mail: alsu.sharipova8a@gmail.com

Шайхлисламова Альбина Борисовна [Albina B. Shaikhislamova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3838-7875>; SPIN-код: 3628-7771; e-mail: White-9797@mail.ru

Абдрахманова Дилара Рамилевна [Dilara M. Abdrakhmanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9217-0223>; SPIN-код: 4568-5543; e-mail: dilara-2000@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Михеева А.Ю., Ишмухаметова А.А., Толстых Т.А., Галляметдинова А.Р., Ботирова З.У., Забирова А.А., Шарипова А.М., Шайхлисламова А.Б., Абдрахманова Д.Р. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 67-78. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13082>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov KO, Mikheeva AJ, Ishmukhametova AA, Tolstykh TA, Gallyametdinova AR, Botirova ZU, Zabirowa AA, Sharipova AS, Shaikhislamova AB, Abdrakhmanova DR. Diabetic gastroenteropathy: modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):67-78. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13082>

СИНДРОМ ДОНОХЬЮ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ПОДКОЖНОЙ ПОМПОВОЙ ТЕРАПИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ИФР-1

© М.А. Меликян¹, Т.Е. Иванникова^{1*}, Н.В. Милованова², А.А. Колодкина¹, О.Б. Безлепкина¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

Синдром Донохью (лепречаунизм) — это наиболее тяжелая форма инсулинорезистентности, возникающая вследствие мутаций в гене рецептора инсулина *INSR* (OMIM: 147670). Данное заболевание встречается с частотой 1:1 000 000 живых новорожденных. У пациентов отмечается типичная клиническая картина: выраженная задержка внутриутробного развития, дизморфизм, грубые метаболические нарушения, гепатомегалия, гипертрофия миокарда. Большинство пациентов погибают в течение первых двух лет жизни вследствие интеркуррентных инфекций верхних дыхательных путей, эпизодов тяжелых гипогликемий или кардиомиопатии. В настоящее время не существует специфической терапии для лечения синдрома Донохью, однако в мировой литературе имеется ряд описаний успешного применения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) для лечения тяжелой инсулинорезистентности, в том числе и лепречаунизма.

В статье представлены клиническое описание пациента с синдромом Донохью и первый опыт применения непрерывной подкожной инфузии рекомбинантного ИФР1 при данном заболевании в России. По нашим наблюдениям, применение данной терапии оказалось эффективным. На фоне лечения в течение 15 мес отмечаются выраженная положительная динамика в отношении гликемического контроля, печеночной функции, а также регресс гипертрофической кардиомиопатии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Донохью; инсулинорезистентность; инсулиновый рецептор; рекомбинантный ИФР-1.

DONOHUE SYNDROME AND USE OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS IGF1 PUMP THERAPY

© Maria A. Melikyan¹, Tatyana E. Ivannikova^{1*}, Natalia V. Milovanova², Anna A. Kolodkina¹, Olga B. Bezlepkina¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for medical genetics, Moscow, Russia

Donohue syndrome (DS), also called Leprechaunism, is the most severe form of insulin resistance associated with biallelic mutations in *INSR* gene (OMIM: 147670). The approximate incidence of this syndrome is 1 per 1000000 births. Patients are present with typical clinical features such as intrauterine growth retardation, facial dysmorphism, severe metabolic disturbances, hepatomegaly and hypertrophic cardiomyopathy. Most DS patients die within the first two years of life due to respiratory infections, severe hypoglycemia or progressive cardiomyopathy. Treatment options are limited and no specific therapy exist for DS. Given the similarities between insulin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptors, recombinant human IGF-1 (rhIGF-1) has been used to treat severe insulin resistance including DS.

We report the case of a male patient with genetically confirmed Donohue syndrome, successfully treated with continuous subcutaneous IGF1 infusion via insulin pump. We observed improvement of glycemic control, liver function and cardiac hypertrophy regression following 15-month IGF1 therapy.

KEYWORDS: Donohue syndrome; insulin-like growth factor; insulin resistance.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Донохью (лепречаунизм, OMIM *246200) — это наиболее тяжелая форма врожденной инсулинорезистентности, вызванная биаллельными мутациями в гене рецептора инсулина (*INSR* OMIM: 147670). Данное заболевание впервые было описано В.Л. Донохью и И. Учида в 1948 и 1954 гг. [1, 2]. Клинические характеристики включают в себя выраженную задержку внутриутробного развития, дизморфизм («эльфоподобные»

черты лица, липоатрофию, acanthosis nigricans, гипертрихоз), метаболические нарушения (постпрандиальную гипергликемию и гипогликемию натошак), гепатомегалию и гипертрофию миокарда [3]. Распространенность данного заболевания составляет порядка 1:1 000 000 живых новорожденных [4].

Большинство детей с диагнозом синдрома Донохью умирают в течение первых двух лет жизни, в основном в результате интеркуррентных инфекций верхних дыхательных путей, эпизодов гипогликемий или кардиомиопатии [5].

В настоящее время не существует специфической терапии при данном синдроме. В мировой литературе есть ряд описаний применения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста 1 (РИФР1) для лечения тяжелой инсулинорезистентности, вызванной мутациями в гене рецептора инсулина [3–5].

В данной статье мы представляем клиническое описание пациента с синдромом Донохью и первый опыт применения непрерывной подкожной инфузии РИФР-1 в России.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мальчик от неродственных здоровых родителей, шестой физиологической беременности, своевременных родов. Из наследственного анамнеза известно, что два сибса (мальчик и девочка) умерли в возрасте 4,5 и 3,5 мес. В обоих случаях отмечались прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия, гепатомегалия и нарушения углеводного обмена. Генетическое обследование детям не проводилось.

Наш пациент родился с низкими весо-ростовыми показателями: масса тела 1788 г (SDS –3,09), длина тела 43 см (SDS –2,7), оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. При осмотре обращали на себя внимание отсутствие подкожно-жирового слоя, смуглые и сухие кожные покровы, выраженный гипертрихоз, множественные стигмы дисэмбриогенеза.

В связи с явлениями задержки внутриутробного развития, отягощенной наследственностью и особенностями фенотипа ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где при обследовании отмечалась гипергликемия максимально до 13 ммоль/л, находился на парентеральном питании. С 27 сут жизни регистрировалась стойкая гипергликемия, максимально до 24,7 ммоль/л. В гормональном профиле фиксировалось повышенное содержание уровня С-пептида (5291 пмоль/л при норме до 1730 пмоль/л). Проводилась инсулинотерапия без особой положительной динамики.

По результатам обследования в возрасте 1,5 мес у мальчика была выявлена гипертрофическая кардиомиопатия, инициирована терапия спиронолактоном и ателололом.

Пациент был заочно консультирован эндокринологом. На основании клинико-лабораторной картины был заподозрен синдром Донохью, который позже подтвержден молекулярно-генетически. Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 проведен анализ 56 ядерных генов, ассоциированных с развитием врожденных нарушений обмена углеводов. В 4 экзоне гена *INSR* выявлен вариант: нуклеотидная замена NM 000208.3: chr19-7174702-A-G, c.1015T>C (p.Cys339Arg) в гомозиготном состоянии.

В возрасте 2 мес масса тела 2,93 кг (SDS –5,12), рост 48 см (SDS роста –5,08), при осмотре обращали на себя внимание типичные стигмы дисэмбриогенеза: микрогнатия, гипертрофия сосков, «лягушачий живот», преобладание мозгового отдела черепа над лицевым, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, выраженный тотальный акантоз, гипертрихоз (рис. 1), задержка психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония. Также отмечалась одышка до 50–60 дыхательных движений в минуту и тахикардия до 170 в минуту.

Ребенок находился на дробном кормлении адаптированной детской смесью через соску в объеме 250 мл/кг/сут. На этом фоне регистрировались резкие перепады уровня сахара крови (от 1,4 через 1,5–2 ч после еды до 13 ммоль/л через 30–60 мин после еды; рис. 2). Клинических проявлений гипер/гипогликемии не отмечалось.

При проведении гормонального исследования неоднократно фиксировались неопределяемо высокие уровни инсулина (>1000 мкЕ/мл) и С-пептида (>40 нг/мл), а также низкий уровень ИФР1 (9,37 нг/мл). Кроме того, были выявлены гипотироксинемия, явления цитолиза, гипокоагуляция (табл. 1). В возрасте 2,5 мес ребенок перенес массивное желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее гемотранфузии.



Рисунок 1. Пациент Н., 2 мес.

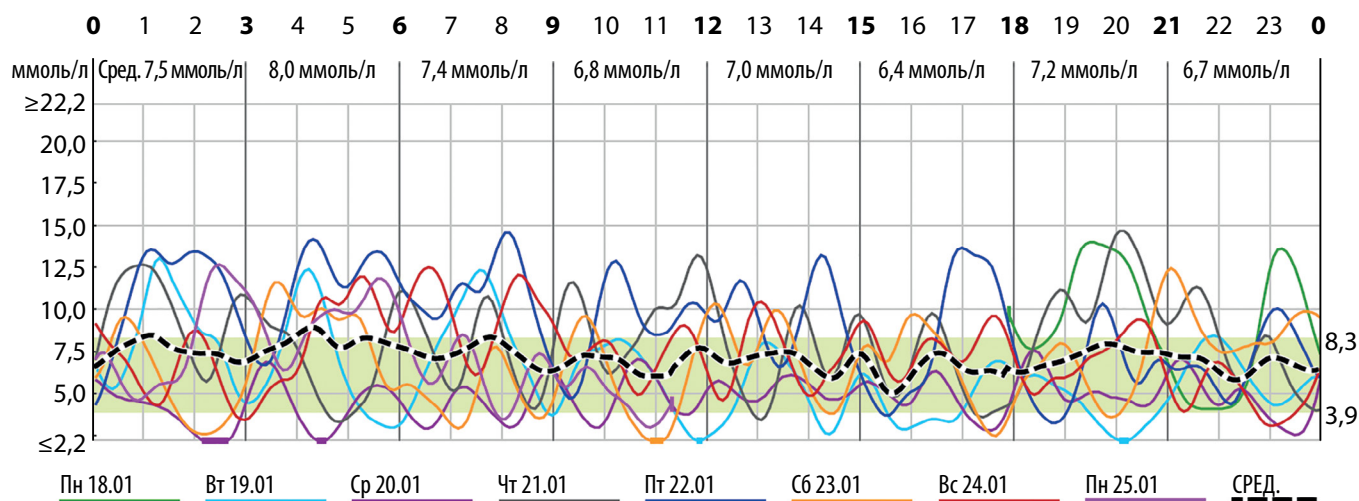


Рисунок 2. Данные непрерывного мониторинга гликемии на фоне дробного режима кормления: 60–70 г каждые 2,5–3 ч, 40 г каждые 1,5 часа.

Таблица 1. Динамика результатов обследования на фоне проводимой терапии рекомбинантным ИФР-1

Возраст	2 мес	6 мес	10 мес	18 мес
Гликированный гемоглобин, % (4–6)	5,0	5,6	5,2	5,3
Инсулин, мкЕ/мл (2,6–24,9)	1000>	1000>	1000>	95,39
С-пептид, нг/мл (1,1–4,4)	40>	15,1	13,6	7,75
ИФР-1, нг/мл (11–233)	8,494	97,62	70,06	99,09
АЛТ, Ед/л (13–45)	73	123	70	124,7
АСТ, Ед/л (9–80)	89	176	94	86,9
ТТГ, мМЕ/л (0,98–5,63)	0,839	4,1	1,23	0,675
Т4св., пмоль/л (11,4–19,5)	7,74	9,03	12,75	14,17
Протромбиновое время, с (9,4–12,5)	20,8	17,5	14,3	15,1
Средняя упругость ткани печени, кПа	5,1 (SD±0,6)	5,7 (SD±0,3).	5,4 (SD±0,8)	5,7 (SD±0,8)
Размеры печени по УЗИ, см	6,0×3,2	8,0×3,1	8,0×3,6	8,1×3,9
Градиент давления в левом желудочке по данным Эхо-КГ, мм рт. ст.	В покое — 18. В беспокойном состоянии — 48	В покое — 44. В беспокойном состоянии — 66	4–6	5
ТМЖПд, мм (2–6)	12–13	13–14	11	6,4
ТЗСЛЖд, мм (3–6)	8,7	10	8,5	6,8
УЗИ почек	Без патологии	Паренхима: пирамидки с гиперэхогенными зонами, без акустической тени. Эхогенность коркового слоя выше нормы	Паренхима: пирамидки с гиперэхогенными зонами, без акустической тени. Эхогенность коркового слоя выше нормы	Паренхима: пирамидки с гиперэхогенными зонами, без акустической тени. Эхогенность коркового слоя выше нормы
Терапия	Не получал	Мекасермин 200 мкг/кг/сут + непрерывное кормление через НГ-зонд + дробное кормление перорально	Мекасермин 300 мкг/кг/сут + непрерывное кормление через НГ-зонд + дробное кормление перорально	Мекасермин 300 мкг/кг/сут + непрерывное кормление через НГ-зонд + дробное кормление перорально

Примечания: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста -1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; Т4св. — свободный тироксин; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; УЗИ — ультразвуковое исследование; Эхо-КГ — эхокардиография; НГ-зонд — назогастральный зонд.

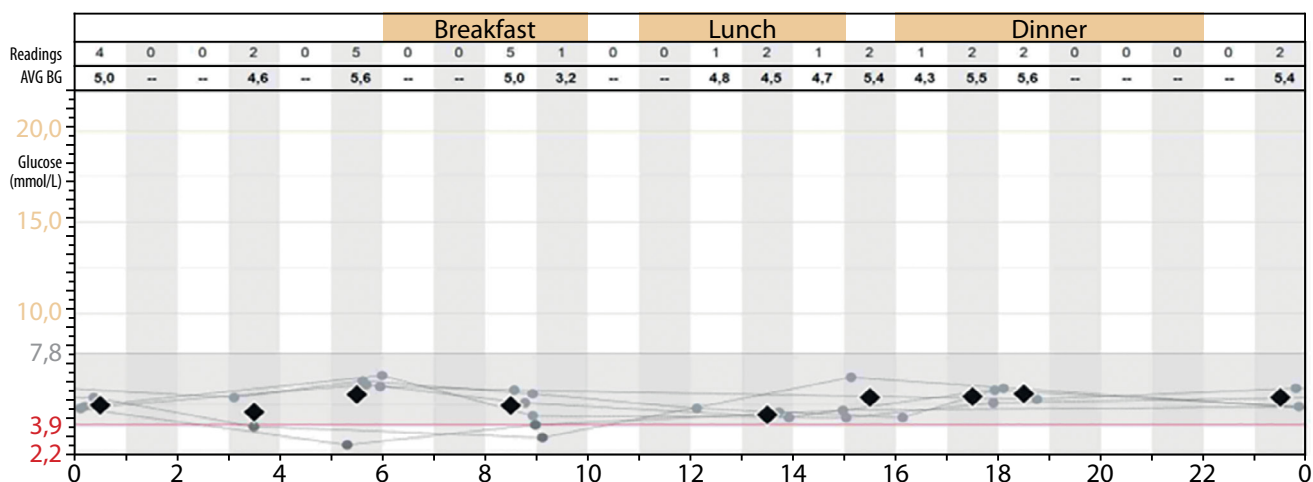


Рисунок 3. Непрерывное мониторирование гликемии на фоне непрерывного кормления через назогастральный зонд + дробное кормление перорально: 30–40 г каждые 2 ч; через назогастральный зонд со скоростью 20 мл/ч.

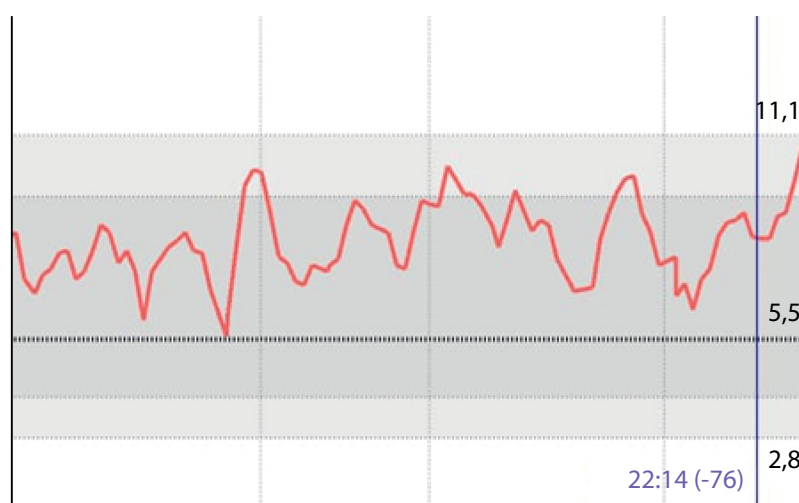


Рисунок 4. Flash-мониторинг на фоне терапии мекасермином + непрерывное питание через назогастральный зонд.

В отделении было начато непрерывное зондовое кормление в стартовом объеме 80 мл/кг/сут с последующим наращиванием объема до 140 мл/кг/сут, на фоне которого отмечалась нормализация гликемии в течение дня (рис. 3).

В 3,5 мес было принято решение об инициации терапии рИФР1 — мекасермином (Инкрелексом) в стартовой дозе 100 мкг/кг/сут с постепенным увеличением до 200 мкг/кг/сут п/к каждые 8 ч. На фоне проводимой терапии отмечались рецидивы гипогликемий, несмотря на непрерывное кормление, что потребовало коррекции дозы (снижения до 150 мкг/кг/сут). Сохранялись выраженные отклонения в биохимическом анализе крови и по данным коагулограммы.

При повторном обследовании в 6 мес отмечалась прибавка массы тела (на момент обследования 4,49 кг, SDS веса -5,33), рост на момент поступления 57,5 см (-4,73 SDS). При осмотре обращали на себя внимание увеличение толщины подкожно-жировой клетчатки, уменьшение акантоза, улучшение моторных навыков. При проведении инструментального обследования была выявлена отрицательная динамика по данным эхокардиографии (нарастание градиента давления в левом желудочке до 66 мм рт. ст.), по результатам ультразвукового исследования печени и почек отмечались гепатомегалия

и диффузные изменения паренхимы почек. По данным лабораторного обследования отмечалось нарастание уровня трансаминаз, сохранялись гипотироксинемия и гипокоагуляция (табл. 1).

Был изменен режим введения препарата с дробного подкожного на непрерывный подкожный через инсулиновую помпу, что позволило нарастить дозу до 300 мкг/кг/сут, на фоне чего гипогликемии не фиксировались.

В возрасте 10 мес при очередном обследовании впервые зафиксирована положительная динамика по данным эхокардиографии (табл. 1).

На момент написания статьи пациенту 1 год 6 мес. Находится на прежней терапии, на фоне чего отмечается стойкая эугликемия (рис. 4). При осмотре явная положительная динамика в виде прибавки массы тела (7,5 кг; SDS веса -4,12) (рис. 5), удовлетворительной скорости роста (Δ SDS роста составила 0,8) (рис. 6), уменьшения акантоза, увеличения толщины подкожно-жировой клетчатки (рис. 7), улучшения неврологических показателей. При лабораторном обследовании: значимое улучшение биохимических показателей, нормализация тиреоидного профиля и коагулограммы (табл. 1). При проведении эхокардиографии в динамике отмечается улучшение результатов, в настоящее время обструкция в левом желудочке не выявляется.

US Growth Charts 2000, weight for age

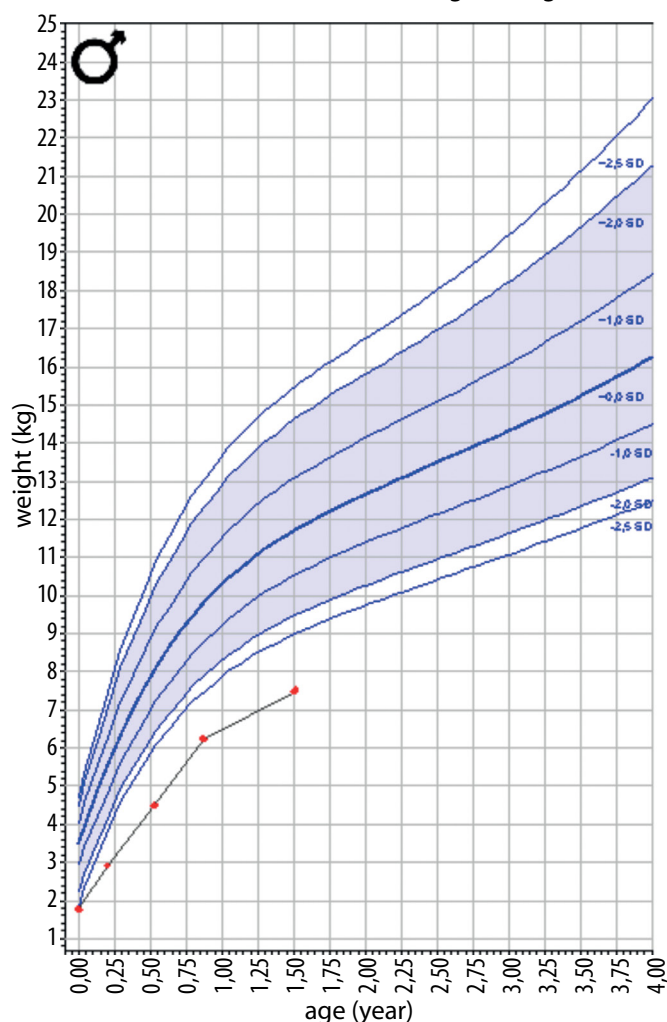


Рисунок 5. График SDS массы тела пациента Н.

US Growth Charts 2000, height for age

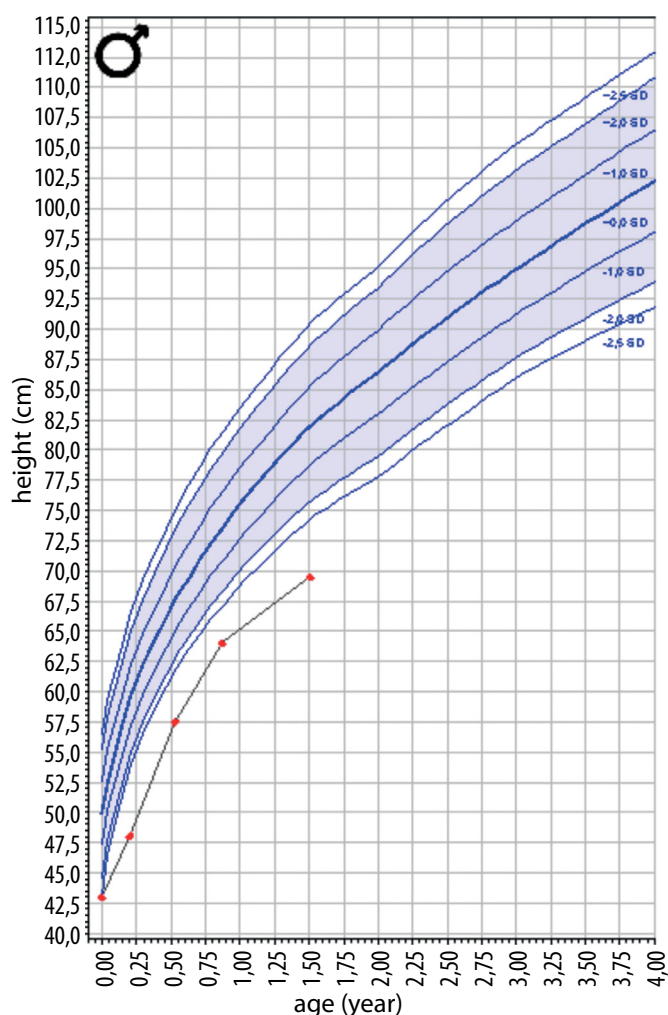


Рисунок 6. График SDS роста пациента Н.



Рисунок 7. Пациент Н., 18 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инсулиновый рецептор (ИР) — это тирозинкиназный трансмембранный рецептор, представляющий собой гетеротетрамер, состоящий из 2 α -субъединиц и 2 β -субъединиц. ИР экспрессируется на мембране инсулинзависимых клеток, широко представленный практически во всех органах, в особенности в печени, мышечной и жировой ткани, и активируется посредством связывания с инсулином, а также инсулиноподобными факторами роста I и II. В активированном состоянии ИР запускает каскад внутриклеточных реакций, ответственных в том числе за транспорт глюкозы, синтез гликогена, аутофагию, клеточную пролиферацию, апоптоз и экспрессию других генов. ИР кодируется единственным геном *INSR*, который состоит из 22 экзонов. Мутации в гене *INSR* могут приводить к различным вариантам инсулинорезистентности, наиболее тяжелым из которых считается синдром Донохью. Данное заболевание ассоциировано с гомозиготными или компаундными гетерозиготными мутациями, приводящими к полной потере способности рецептора связываться с инсулином или же его дефектному формированию, препятствующему адекватной экспрессии на мембранах клеток. На сегодняшний день описано уже более 150 различных мутаций в *INSR*, приведших к развитию синдрома Донохью. Большая часть этих мутаций приходится на α -субъединицу,

структурирующую экстрацеллюлярную часть рецептора, ответственную за аффинность рецептора с инсулином, в то время как β -субъединица формирует внутриклеточную область рецептора и играет ключевую роль в процессах аутофосфорилирования. Биаллельные мутации в регионе, кодирующем β -субъединицу, чаще сопряжены с более мягким фенотипом, синдромом Рабсона–Менденхолла [6].

Мутация, выявленная у нашего пациента, ранее не описана в литературе и отсутствует в международной базе HGMD. Данный вариант нуклеотидной последовательности затрагивает L2 домен (богатый лейцином повторяющийся домен 2) α -субъединицы ИР. В литературе имеются данные функциональных исследований L2 мутантного рецептора, демонстрирующие значимое снижение экспрессии зрелых рецепторов на клеточной мембране, а также полную утрату их лигандной способности к инсулину [7].

Клиническая диагностика синдрома Донохью, как правило, не вызывает особых сложностей ввиду яркого фенотипа и характерных флюктуаций гликемии (высокая ранняя постпрандиальная гипергликемия с последующей выраженной гипогликемией через 1–2 ч после еды). Отсрочка в постановке диагноза может быть обусловлена крайней редкостью данного синдрома.

У нашего пациента отмечались типичные для заболевания фенотипические и лабораторные изменения, а также отягощенный наследственный анамнез (два сибса умерли в младенческом возрасте от обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и имели схожие фенотипы).

Клинические проявления у описанного нами ребенка являются отражением дисфункции всех метаболических функций посттрансляционного сигналинга инсулина. Так, помимо выраженной нестабильности гликемического профиля, ассоциированной с неспособностью организма к синтезу гликогена, в структуре заболевания доминировали проявления полиорганной дисфункции с формированием обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, тубулярной нефропатии и белково-синтетической недостаточности печени (табл. 1). Кроме того, отмечалась грубая задержка психомоторного развития, которая была ассоциирована как с мышечной дистрофией, так и, вероятно, с перенесенными в первые дни-недели жизни гипогликемиями.

Поддержание эугликемии у пациентов с синдромом Донохью представляет большие сложности. Так, для предотвращения гипогликемии и сглаживания постпрандиальных гипергликемий в нашем случае потребовалось проведение непрерывного капельного кормления в течение суток (рис. 4). Потребность в данном режиме вскармливания сохраняется у описанного нами ребенка по настоящее время, несмотря на набор массы тела и формирование подкожно-жирового слоя.

Одним из наиболее грозных и зачастую фатальных проявлений заболевания является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), также обнаруженная у нашего пациента. По данным литературы, ГКМП у детей с синдромом Донохью выявляется в трети случаев и в 85% приводит к острым нарушениям ритма и летальному исходу [5]. Патогенез формирования ГКМП при данном заболевании на сегодняшний день остается до конца неясным.

Считается, что высокие концентрации инсулина в крови способны связываться с рецепторами к ИФР1, а также гибридными инсулин-ИФР1-рецепторами (ИФР1-Р), экспрессированными в сердечной мышце, что приводит к избыточной пролиферации кардиомиоцитов. Данная теория подтверждается клиническими наблюдениями диспропорционального разрастания хрящевой ткани, богатой ИФР1-Р, у пациентов с врожденными формами инсулинорезистентности. В то же время исследования последних лет демонстрируют критическую роль сигнального пути инсулина в миокарде и клетках сосудов [8, 9]. Отсутствие активации PKB/Akt/TSC2/mTOR каскадного пути субстратами ИР приводит к снижению захвата глюкозы, оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции и уменьшению высвобождения оксида азота в клетках эндотелия, что влечет за собой дистрофические изменения в сердечной мышце и снижение способности к вазодилатации [10, 11].

На сегодняшний день патогенетического лечения для синдрома Донохью не существует. В литературе есть единичные упоминания об относительно успешном применении метформина и препаратов лептина при тяжелых вариантах наследственной инсулинорезистентности [12, 13]. Учитывая структурную схожесть инсулина, проинсулина, ИФР1 и ИФР2, а также гомологичность рецепторов к инсулину и к ИФР1, рИФР1 был предложен как возможная терапевтическая опция для пациентов с наследственной инсулинорезистентностью, позволяющая в обход сломанного ИР активировать его сигнальные пути [14].

ИФР1-Р представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, схожий по структуре с ИР. Он имеет высокую лигандную аффинность с ИФР1 и ИФР2 и слабо связывается с инсулином. ИФР1-Р регулирует рост, дифференцировку и апоптоз клеток. В активном состоянии аутофосфорилирование его тирозинкиназного домена приводит к активации P13K-PKB/Akt-пути, играющего ключевую роль в метаболизме глюкозы [15, 16].

У здорового человека инфузия рИФР1 подавляет выработку глюкозы в печени, стимулирует периферический захват глюкозы в мышцах и, несмотря на значительное снижение уровней циркулирующего инсулина, вызывает гипогликемию [17].

У пациентов с диабетом 1 или 2 типа рИФР1 снижает уровень глюкозы в крови аналогично экзогенному инсулину; однако побочные эффекты (отек лица и рук, артралгии, миалгии и тахикардия) ограничивали его использование в ситуациях, когда введение инсулина было эффективным [18, 19].

Первые сообщения об использовании рИФР1 у пациентов с синдромом инсулинорезистентности были опубликованы в 1990-х годах. При однократном внутривенном введении рекомбинантного ИФР1 в дозе 100 мкг/кг/день отмечалось снижение концентраций глюкозы, инсулина и С-пептида в крови [20, 21]. За этими первоначальными испытаниями последовали исследования с применением подкожного введения рИФР1 [22–28]. Н. Kuzuwa и соавт. впервые описали терапию рИФР1 в течение нескольких месяцев у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. В результате лечения у пациентов отмечалось значимое снижение уровня

HbA_{1c} [29]. М. de Kerdanet и соавт. описывают опыт применения терапии рИФР1 у пациента с синдромом Донохью в течение 10 лет с положительным эффектом. В данном исследовании указаны небольшие дозы рИФР1, при лечении которыми достигался адекватный уровень рИФР1 и регистрировалась положительная динамика в виде нормализации гликемии, улучшения функции печени и ускорения темпов роста и набора массы тела [30].

Описанный нами случай демонстрирует эффективность проводимой терапии рИФР1 — в динамике у пациента отмечаются улучшение темпов роста, значимая прогрессия в наборе веса, выраженная положительная динамика метаболических показателей и функции печени. Кроме того, при последнем очередном обследовании нами было зарегистрировано уменьшение обструкции в сердце (табл. 1).

В публикациях последних лет авторы отдают предпочтение непрерывной подкожной инфузии ИФР1, что позволяет избежать перепадов концентрации препарата в крови и снижает риски гипогликемии [28].

В случае с нашим пациентом непрерывный режим введения ИФР1 очевидно имел преимущества, что подтверждается данными непрерывного мониторингирования гликемии (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительно длительный опыт применения рекомбинантного ИФР1 в лечении различных патологий, данные о его использовании у пациентов с синдромом Донохью лимитированы единичными публикациями. Большинство из них представляет собой либо клинические описания отдельных случаев, либо включает небольшие группы пациентов с синдромом инсулинорезистентности с выраженными различиями в клинических фенотипах (от синдрома Донохью и синдрома Рабсона–Менденхолла до инсулинорезистент-

ности типа А) [22–29]. Результаты терапии существенно варьируют от публикации к публикации, что делает невозможной адекватную оценку эффективности данного лечения. Кроме того, в ряде статей оговариваются потенциальные побочные эффекты терапии рИФР1, в частности риски опухолевого роста, развитие пролиферативной ретинопатии, а также усугубление течения ГКМП [31, 32].

У наблюдаемого нами ребенка к настоящему моменту не отмечено указанных осложнений терапии. Более того, наоборот, мы видим регресс ГКМП в динамике. Однако малая на сегодняшний день продолжительность наблюдения не позволяет нам исключить рисков возникновения побочных реакций на терапию.

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. Иванникова Т.Е. — вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Меликян М.А., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. — анализ данных, интерпретация результатов, существенный вклад в дизайн исследования и интерпретацию результатов, редакция текста; Милованова Н.В. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr*. 1954;45(5):505-519. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(54\)80113-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(54)80113-2)
- Donohue WL. Clinicopathologic Conference at the Hospital for Sick Children. *J Pediatr*. 1948;32(6):739-748. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(48\)80231-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(48)80231-3)
- Ben Harouch S, Klar A, Falik Zaccari TC. INSR-Related Severe Syndromic Insulin Resistance. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476444/>
- Desbois-Mouthon C, Girodon E, Ghanem N, et al. Molecular analysis of the insulin receptor gene for prenatal diagnosis of leprechaunism in two families. *Prenat Diagn*. 1997;17(7):657-663. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199707\)17:7<657::AID-PD132>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199707)17:7<657::AID-PD132>3.0.CO;2-8)
- Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical Course of Genetic Diseases of the Insulin Receptor (Type A and Rabson-Mendenhall Syndromes). *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(4):209-222. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, et al. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. *Hum Mol Genet*. 2002;11(12):1465-1475. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/11.12.146>
- George S, Johansen A, Soos MA, et al. Deletion of V335 from the L2 Domain of the Insulin Receptor Results in a Conformationally Abnormal Receptor That Is Unable to Bind Insulin and Causes Donohue's Syndrome in a Human Subject. *Endocrinology*. 2003;144(2):631-637. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2002-220815>
- Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(7):1151-1169. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
- Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde J-L. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2008;79(2):238-248. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn093>
- Watson RT, Pessin JE. Bridging the GAP between insulin signaling and GLUT4 translocation. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(4):215-222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.02.007>
- Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated Activation of eNOS Is Independent of Ca²⁺ but Requires Phosphorylation by Akt at Ser1179. *J Biol Chem*. 2001;276(32):30392-30398. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M103702200>
- Atabek ME, Pirgon O. Some Effect of Metformin on Insulin Resistance in an Infant with Leprechaunism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(10):30392-30398. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2006.19.10.1257>
- Cochran E, Young JR, Sebring N, et al. Efficacy of Recombinant Methionyl Human Leptin Therapy for the Extreme Insulin Resistance of the Rabson-Mendenhall Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1548-1554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031952>

14. Ullrich A, Gray A, Tam AW, et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggests structural determinants that define functional specificity. *EMBO J*. 1986;5(10):2503-2512. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1986.tb04528.x>
15. Dupont J, LeRoith D. Insulin and Insulin-Like Growth Factor I Receptors: Similarities and Differences in Signal Transduction. *Horm Res Paediatr*. 2001;55(S2):22-26. doi: <https://doi.org/10.1159/000063469>
16. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and Overlapping Functions of Insulin and IGF-I Receptors. *Endocr Rev*. 2001;22(6):818-835. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0452>
17. LeRoith D, Yakar S. Mechanisms of Disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(3):302-310. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0427>
18. Moses AC, Young SCJ, Morrow LA, et al. Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor I Increases Insulin Sensitivity and Improves Glycemic Control in Type II Diabetes. *Diabetes*. 1996;45(1):91-100. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.45.1.91>
19. Ranke MB. Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(4):190-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.03.011>
20. Quin JD, Fisher BM, Paterson KR, et al. Acute Response to Recombinant Insulin-like Growth Factor I in a Patient with Mendenhall's Syndrome. *N Engl J Med*. 1990;323(20):1425-1426. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199011153232016>
21. Schoenle EJ, Zenobi PD, Torresani T, et al. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF I) reduces hyperglycaemia in patients with extreme insulin resistance. *Diabetologia*. 1991;34(9):675-679. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400998>
22. Hussain M, Froesch ER. Treatment of type A insulin resistance with insulin-like growth factor-I. *Lancet*. 1993;341(8859):1536-1537. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90674-6](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90674-6)
23. Zenobi PD, Glatz Y, Keller A, et al. Beneficial metabolic effects of insulin-like growth factor I in patients with severe insulin-resistant diabetes type A. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(3):251-257. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1310251>
24. Vestergaard H, Rossen M, Urhammer SA, et al. Short- and long-term metabolic effects of recombinant human IGF-I treatment in patients with severe insulin resistance and diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(5):475-482. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1360475>
25. Morrow LA, O'Brien MB, Moller DE, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I therapy improves glycemic control and insulin action in the type A syndrome of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):205-210. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.1.8027228>
26. Nakashima N. Insulin resistance associated with substitution of histidine for arginine 252 in the alpha-subunit of the human insulin receptor: trial of insulin-like growth factor I injection therapy to enhance insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(12):3662-3667. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.80.12.3662>
27. Longo N, Singh R, Elsas LJ. Decreased half-life of insulin-like growth factor I in Rabson-Mendenhall syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2001;24(5):546-550. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1012411709972>
28. Weber DR, Stancu DE, Semple R, et al. Continuous subcutaneous IGF-1 therapy via insulin pump in a patient with Donohue syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;24(5):546-550. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0402>
29. Kuzuya H, Matsuura N, Sakamoto M, et al. Trial of Insulinlike Growth Factor I Therapy for Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *Diabetes*. 1993;42(5):696-705. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.42.5.696>
30. de Kerdanet M, Caron-Debarle M, Nivot S, et al. Ten-year improvement of insulin resistance and growth with recombinant human insulin-like growth factor 1 in a patient with insulin receptor mutations resulting in leprechaunism. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):331-337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2014.11.001>
31. Nobile S, Semple RK, Carnielli VP. A novel mutation of the insulin receptor gene in a preterm infant with Donohue syndrome and heart failure. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(3-4). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2011-0448>
32. Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):286-290. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03810.x>

Рукопись получена: 28.04.2022. Одобрена к публикации: 22.06.2022. Опубликовано online: 30.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHORS INFO]

***Иванникова Татьяна Евгеньевна [Tatyana E. Ivannikova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4541-7673>; SPIN-код: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

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

Милованова Наталья Викторовна [Natalia V. Milovanova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9454-5789>; SPIN-код: 4273-7210; e-mail: Poltavets69@yandex.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Меликян М.А., Иванникова Т.Е., Милованова Н.В., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. Синдром Донохью. Описание клинического случая и опыт применения непрерывной подкожной помповой терапии рекомбинантным ИФР-1 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 79-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13121>

TO CITE THIS ARTICLE:

Melikyan MM, Ivannikova TE, Milovanova NV, Kolodkina AA, Bezlepkina OB, Mokrysheva NG. Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous IGF1 pump therapy. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):79-86 doi: <https://doi.org/10.14341/probl13121>

СЕМЕЙНАЯ ФОРМА НЕФРОГЕННОГО Х-СЦЕПЛЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

© В.В. Клепалова*, О.С. Пушкарева, Н.В. Изюрова, А.В. Аксенов

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Отмечается мировая тенденция к росту распространенности несахарного диабета. Симптомы нефрогенного несахарного диабета (ННД) при Х-сцепленном наследовании проявляются у мужчин, у женщин с гетерозиготными мутациями, характеризуются изолированным симптомокомплексом полиурии, полидипсии, гипостенурии. У детей чаще, чем у взрослых, при ограничении жидкости развивается клиническая картина воддефицитной дегидратации с гипернатриемией, гипертермией и гиперосмоляльностью плазмы. В данной рукописи представлен случай ННД, семейная форма, Х-сцепленная у пациентов мужского пола. При этом в семье по женской линии у матери и бабушки также наблюдалась повышенная потребность в воде, применение минирина было неэффективно. У старшего и младшего братьев клинические проявления несахарного диабета в виде выраженной жажды и полиурии были отмечены с младенческого возраста, после обследования выставлен диагноз несахарного диабета и назначен препарат десмопрессина. Вследствие отсутствия эффекта от применения десмопрессина был проведен методом полимеразной цепной реакции и последующего прямого секвенирования анализ экзонов и прилежащих участков интронов генов *AQP2* и *AVPR2*. В гене *AQP2* мутаций не выявлено. В гене *AVPR2* выявлена гемизиготная замена S315I. Подтверждена семейная Х-сцепленная форма ННД. Рекомендован гипотиазид, на фоне постоянного приема которого отмечается лишь незначительная положительная динамика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несахарный диабет; наследственный нефрогенный диабет; дети; полиурия; полидипсия; гены *AQP2* и *AVPR2*.

FAMILY FORM OF NEPHROGENIC X-LINKED DIABETES INSIPIDUS

© Victoria V. Klepalova*, Olga S. Pushkareva, Natalia V. Iziurova, Alexander V. Aksenov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

There is a global trend towards an increase in the prevalence of diabetes insipidus. Symptoms of nephrogenic diabetes insipidus with X-linked inheritance appear in men, in women with heterozygous mutations, are characterized by an isolated symptom complex of polyuria, polydipsia, hypostenuria. In children, more often than in adults, with fluid restriction, a clinic of water-deficient dehydration develops with hypernatremia, hyperthermia, and plasma hyperosmolality. This manuscript presents a case of Nephrogenic diabetes insipidus, X-linked familial form in male patients. At the same time, in the family along the female line, the mother and grandmother also had an increased need for water, the use of minirin was ineffective. In the older brother and younger brother, clinical manifestations of diabetes insipidus in the form of severe thirst and polyuria were noted from infancy, after the examination, the diagnosis was made — diabetes insipidus and desmopressin was prescribed. Due to the lack of effect from the use of desmopressin, the analysis of exons and adjacent sections of the introns of the *AQP2* and *AVPR2* genes was carried out by PCR and subsequent direct sequencing. No mutations were found in the *AQP2* gene. The hemizygous substitution S315I was found in the *AVPR2* gene. The familial form X was confirmed — linked nephrogenic diabetes insipidus. A hypothiazide was recommended, against the background of constant intake of which only a slight positive trend is observed.

KEYWORDS: diabetes insipidus; hereditary nephrogenic diabetes; children; polyuria; polydipsia; *AQP2* and *AVPR2* genes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несахарный диабет (НД) — это заболевание, при котором происходит выделение больших объемов мочи с низким удельным весом (полиурия). Распространенность несахарного диабета в популяции составляет 0,004–0,01% (US Census Bureau, Population Estimates, 2004). Считается, что НД одинаково часто страдают как женщины, так и мужчины. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет [1, 2]. Наследственный (врожденный) НД проявляется изолированным симптомокомплексом полиурии, полидипсии, гипостенурии или встречается в структуре наследственного заболевания как один из синдромов [3].

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) проявляется как приобретенное заболевание у большинства пациентов, но очень редко имеет наследственное происхождение. В настоящее время известно 4 наследственных формы врожденного ННД у детей и взрослых пациентов: Х-сцепленный рецессивный, обусловленный мутациями гена *AVPR2*, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, обусловленные мутациями гена *AQP2*, ННД вследствие мутаций генов *SLC14A1* и *SLC14A2*, кодирующих транспортеры мочевины UT-1 и UT-2 [4–6]. Примерно в 90% случаев он обусловлен дефектами рецептора к вазопрессину (V2) и имеет Х-сцепленный тип наследования. В остальных случаях заболевание наследуется аутосомно-рецессивно

(9%) или аутосомно-доминантно (1%) и обусловлено мутациями гена *AQP2*, кодирующего регулируемый вазопрессином водный канал собирательных трубочек почек. К настоящему времени описано 36 мутаций гена *AQP2* [7, 8]. ННД вызван неспособностью клеток почечных собирательных протоков реагировать на антидиуретическое действие аргинина вазопрессина. Действие этого антидиуретического гормона в почках регулируется тремя подтипами рецепторов AVP, связанных с G-белком. Клетки почечных собирательных протоков не могут реабсорбировать воду, и почки производят большое количество мочи с низкой концентрацией в результате мутаций гена *AVPR2* у пациентов с ННД X-сцепленного типа. Дети, страдающие ННД, эмоционально лабильны, раздражительны, у них отмечаются снижение памяти, невнимательность, рассеянность, неугомонность или заторможенность, астеноневротический синдром, задержка физического развития. Постоянные жажда и полиурия определяют поведенческий стереотип детей с врожденным ННД. У детей доминирует стремление к утолению жажды и мочеиспусканию. При ограничении пациентов с ННД в жидкости развивается клиническая картина водodefицитной дегидратации с гипернатриемией, гипертермией и гиперосмольностью плазмы [9].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Нами представлен случай ННД, семейная форма, X-сцепленная, у пациентов мужского пола, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении МБУЗ ДГКБ №8 города Челябинска.

Впервые в эндокринологическое отделение для дообследования и лечения пациент А. был переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в возрасте 1 года 9 мес с жалобами на выраженную жажду, полиурию более 3 л в течение суток, периодические интенсивные головные боли.

По данным анамнеза жизни, мальчик рожден на сроке 39 нед с массой при рождении 3750 г, длиной 51 см. Физическое и нервно-психическое развитие в первые годы жизни соответствовало возрастным нормативам. Перенесенные заболевания — редко ОРВИ. Аллергоанамнез не отягощен. Травмы, оперативные вмешательства и переливание крови отрицает. При выяснении семейного анамнеза установлено, что в семье по женской линии у матери и бабушки ребенка отмечена повышенная потребность в воде (мама выпивала и выделяла с мочой до 8–10 л в сутки, бабушка — около 7–8 л в сутки), со слов мамы ребенка, назначение ей минерина было неэффективно, в связи с чем самостоятельно был отменен, другого лечения не было назначено.

Анамнез заболевания

У пациента А. с младенческого возраста нарастали жажда и полиурия (со слов матери, мог выделять с мочой более 3 л в сутки, пропорционально выпитому объему жидкости). В возрасте 1 год 8 мес поступил в детское дошкольное учреждение, где ребенка ограничивали в приеме жидкости, вследствие чего у мальчика начали появляться и со временем нарастать отеки, нарушалось самочувствие, появлялось изменение сознания вплоть до сопора, в связи с чем был госпитализирован в отде-

ление реанимации, где были проведены необходимые лечебные мероприятия с положительным эффектом. При проведении лабораторно-диагностического скрининга обращали на себя внимание следующие показатели: в анализах мочи — плотность мочи 1002, снижение осмоларности мочи (240 мОсм/кг), в биохимическом анализе крови — гипернатриемия свыше 148 ммоль/л. Учитывая жалобы на полидипсию, полиурию (3–5 л/сут) со сниженной плотностью мочи, семейную отягощенную наследственность и анамнез заболевания с характерными клиническими проявлениями, ребенку выставлен диагноз: Несахарный диабет центрального генеза. Назначено лечение десмопрессином в дозе 0,1 мг в сутки, примечательно, что в течение года доза была увеличена до 0,3 мг/сут.

Учитывая отсутствие необходимого наблюдения и обследования (отказ родителей), ребенок получал назначенную терапию бесконтрольно в течение 8 лет. В возрасте 10 лет мальчик был повторно обследован в эндокринологическом отделении, где было установлено, что на фоне регулярного приема десмопрессина 0,3 мг/сут нарастали симптомы полиурии и полидипсии до 7–10 л за сутки. Одновременно был обследован и второй ребенок, 4 лет, из данной семьи с клиническими проявлениями НД в виде выраженной жажды и полиурии (более 4–5 л в сутки), которые, со слов мамы, отмечались с возраста 3 мес, а в возрасте 7 мес ему был также выставлен диагноз: Несахарный диабет. Назначен препарат десмопрессина.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При осмотре ребенка А. состояние средней степени тяжести. Самочувствие не нарушено. Мальчик гиперстенического телосложения. Кожа — бледно-розовая, умеренная сухость кожных покровов. Сыпных элементов не отмечено. Подкожножировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Язык не увеличен, налета нет. Зев — небные дужки не гиперемированы. Над легкими ясный легочный перкуторный звук. Дыхание при аускультации везикулярное по всем полям, дополнительные шумы не выслушиваются, с частотой дыхательных движений 18 в минуту. Границы сердца соответствуют возрастным нормам. Тоны сердца — ритмичные, звучные, с частотой сердечных сокращений 80 в минуту. Живот — мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Диурез — полиурия, никтурия. Стул — регулярный. Щитовидная железа — не увеличена. Половые железы сформированы правильно по мужскому типу — G1 P1, яички в мошонке. Таннер 1.

Вес — 58,500 кг, ИМТ — 26,3 кг/м², SDS ИМТ — +2,78, рост — 149,5 см, SDS роста — +1,12, показатели соответствует ожирению 2-й степени.

При лабораторном обследовании: показатели общего анализа крови в пределах нормы. В общем анализе мочи обращало на себя внимание снижение относительной плотности мочи — 1001, остальные показатели были в пределах нормы. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 1750 в 1 мл, эритроциты — 750 в 1 мл. При проведении пробы по Зимницкому: дневной диурез составлял 3855,0 мл, ночной диурез — 3630,0 мл, сниженный удельный вес мочи (1000–1003) был выявлен во всех порциях собранной мочи. Основные электролиты: Na⁺ — 146 ммоль/л, K⁺ — 4,0 ммоль/л, мочевины — 5,5 ммоль/л,

креатинин — 76 мкмоль/л, остаточный азот — 2,55 ммоль/л, осмоляльность мочи — 100 мОсм/кг, осмоляльность плазмы — 312 мОсм/кг. Пробу с сухоядением полностью провести не представилось возможным, так как через 2 ч у ребенка резко ухудшилось самочувствие, отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр. Через 2 ч от начала прекращения употребления жидкости отмечена осмоляльность мочи 133 мОсм/кг. При проведении пробы с десмопрессинном относительная плотность мочи сохранялась пониженной — 1004. По результатам ультразвукового исследования почек и надпочечников выявлена двусторонняя пиелоэктазия (справа до 7 мм, слева до 9 мм). Умеренное снижение зубца Т при электрокардиографии.

На электроэнцефалографии выявлены легкие признаки внутричерепной гипертензии. МРТ гипофиза не показало изменений, при обследовании глазного дна, функции щитовидной железы, надпочечников изменений не отмечено.

Неврологом выставлен диагноз: Мигрень простая.

Лечение

Учитывая отсутствие эффекта от ранее назначенного и регулярно принимаемого десмопрессина в дозе 0,3 мг в сутки, ребенок был направлен в ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» г. Москвы, где был проведен методом полимеразной цепной реакции и последующего прямого секвенирования анализ экзонов и прилежащих участков интронов генов *AQP2* и *AVPR2*. В гене *AQP2* мутаций не выявлено. В гене *AVPR2* выявлена гемизиготная замена S315I. На основании данного заключения был выставлен диагноз: Нефрогенный несахарный диабет, семейная форма, X-сцепленная, средней степени тяжести. Рекомендован гипотиазид в дозе 50 мг 3 раза в день, постоянно, аспаркам.

Исход и результаты последующего наблюдения

На данный момент известно, что после 3 лет постоянного приема гипотиазида у ребенка значимой положительной динамики не отмечено: сохраняются полиурия, полидипсия (8–10 л в сутки). При проведении ультразвукового исследования почек отмечается умеренная отрицательная динамика (расширение лоханок до 8–10 мм), лабораторно: функция почек сохранена.

У младшего брата обсуждаемого пациента на основании прямого секвенирования также в гене *AVPR2* была выявлена гемизиготная замена S315I, что подтвердило диагноз: Нефрогенный несахарный диабет, семейная форма, средней степени тяжести. Он принимал модулетик, затем гипотиазид, но также сохраняются проявления НД (диурез—7–8 л в сутки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный ННД — редкое наследственное нарушение, характеризующееся отсутствием антидиуретического эффекта при приеме вазопрессина, проявляющееся повышенным выделением низкой плотности мочи и выраженной жаждой. Тяжесть заболевания варьируется от легкой формы с полиурией и полидипсией до тяжелого обезвоживающего криза с анорексией, снижением физических показателей, лихорадкой и запором [1, 2].

В нашем случае у пациента с возрастом нарастает избыточная масса тела вплоть до ожирения. Женщины в большинстве случаев являются здоровыми или бессимптомными носителями. В нашем случае у мальчика были эпизоды обезвоживания, в том числе из-за ограничения потребляемой жидкости. В связи с полиурией и полидипсией появляется бессонница, чему сопутствуют физическая и психическая астенизация [9]. При X-сцепленном наследовании у большинства пациентов отмечаются психические и эмоциональные нарушения — головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность вплоть до психозов, снижение умственной активности. Представленные пациенты имеют нормальный интеллект, при этом страдают мигреноподобной болью.

Мутации гена *AVPR2*, связанные с X-сцепленным ННД, были впервые обнаружены Ван ден Оувеландом в 1992 г. На данный момент известно в общей сложности 254 различных мутации генов *AVPR2* [7]. Генетический анализ наших пациентов показал аналогичные мутации, и они были унаследованы от матери и бабушки, которые имели легкие проявления заболевания. Знание действия рецептора, вызванного мутацией в гене *AVPR2* или носителя, поможет обеспечить адекватный уход и лечение пациентов с врожденным НД. Целью лечения пациентов с НД является обеспечение надлежащего баланса жидкости и предотвращение умственной отсталости из-за сильного обезвоживания, особенно в неонатальном периоде и раннем младенчестве. Основное лечение — обеспечение адекватного и свободного потребления жидкости, приверженность низкосолевой и низкобелковой диете, назначение нестероидных противовоспалительных средств, тиазидных или калий-сберегающих диуретиков по необходимости либо индометацина. Препараты гидрохлортиазида в настоящее время — единственные назначаемые препараты у пациентов с семейной формой ННД, но они не всегда имеют положительный эффект. Требуется дальнейшее изучение и разработка препаратов с выраженной доказанной эффективностью у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НД — относительно редкое заболевание, которое является проблемой не только медицинской, но и социальной, и психологической. При появлении жажды у ребенка необходимо своевременно диагностировать заболевание, сопровождающиеся выраженной полидипсией, так как ограничение жидкости в детском возрасте часто является причиной тяжелых метаболических нарушений. Своевременная правильная диагностика данного заболевания позволяет избежать тяжелых осложнений, назначать адекватное лечение. Основным методом лечения НД центрального генеза до настоящего времени остается назначение десмопрессина, в то время как подтвержденный ННД требует назначения гипотиазида или сочетания гипотиазида с индометацином или с амилоридом. Учитывая, что несахарный X-сцепленный диабет в настоящий момент является заболеванием с неблагоприятным исходом, детям с клиническими проявлениями и лабораторными показателями ННД рекомендовано проведение медико-генетического обследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

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

Согласие пациента. Законным представителем пациента подписано информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

Благодарности. Выражаем благодарность за проведенное молекулярно-генетическое исследование отделению наследственных эндокринопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №2. — С. 56-71. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):56-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
2. Кирилук М.Л. Центральный несахарный диабет // *Международный эндокринологический журнал*. — 2013. — Т. 5. — №53. — С. 64-69. [Kiriliuk ML. Tsentral'nyi nesakharnyi diabet. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2013;5(53):64-69. (In Russ.)].
3. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
4. Knoers N, Levchenko EN. Nephrogenic diabetes insipidus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric nephrology: 6-th edition*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. P. 1005-1018.
5. Wesche D, Deen P, Knoers N. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2183-2204. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2118-8>
6. Bichet DG, Bockenhauer D. Genetic forms of nephrogenic diabetes insipidus (NDI): Vasopressin receptor defect (X-linked) and aquaporin defect (autosomal recessive and dominant). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):263-276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.010>
7. Janchevska A, Tasic V, Gucev Z, et al. X-Linked Recessive Form of Nephrogenic Diabetes Insipidus in A 7-Year-Old Boy. *Balk J Med Genet*. 2014;17(2):81-85. doi: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2014-0078>
8. Тюльпачов А.Н., Рубцов П.М., Шандин А.Н. Семейный вариант нефрогенного несахарного диабета с частично сохранной концентрационной функцией почек, обусловленный гомозиготной мутацией D150E в гене аквапорина-2 (AQP2) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2007. — Т. 53. — №5. — С. 13-18. [Tyulpakov AN, Rubtsov PM, Shandin AN. Familial type of nephrogenic diabetes insipidus with partially preserved renal concentration function, which is caused by homozygous D150E mutation in the aquaporin-2 (AQP-2) gene. *Problems of Endocrinology*. 2007;53(5):13-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200753513-18>
9. Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А. Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии // *Нефрология*. — 2017. — Т. 21. — №3. — С. 9-17. [Savenkova ND, Semenova OA, Stepanova AA. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children and adolescents. The new strategy of therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):9-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-9-17>

Рукопись получена: 08.04.2022. Одобрена к публикации: 13.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Клепалова Виктория Вячеславовна, к.м.н. [Victoria V. Klepalova, Associate Professor]; адрес: Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64 [address: 64, Vorovsky street, 454092, Chelyabinsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9251-5033>; SPIN-код: 1620-9722; e-mail: victory69@mail.ru

Пушкарева Ольга Сергеевна [Olga S. Pushkareva, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4999-8110>; SPIN-код: 6088-5135; e-mail: olik-sh@mail.ru

Изюрова Наталья Владимировна [Natalia V. Iziurova, assistant]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-2194>; SPIN-код: 7970-7527; e-mail: natusaz@live.ru

Аксенов Александр Владимирович, к.м.н. [Alexander V. Aksenov, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7675-0500>; SPIN-код: 8688-8874; e-mail: alexandr.axyonov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Клепалова В.В., Пушкарева О.С., Изюрова Н.В., Аксенов А.В. Семейная форма нефрогенного X-сцепленного несахарного диабета // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 87-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13098>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klepalova VV, Pushkareva OS, Iziurova NV, Aksenov AV. Family form of nephrogenic X-linked diabetes insipidus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):87-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13098>

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ В СОСТАВЕ СИНДРОМА КАБУКИ

© А.Р. Бенина*, М.А. Меликян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром Кабуки (СК) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся стигмами дисэмбриогенеза, скелетными аномалиями, задержкой психомоторного развития, врожденными пороками развития. Врожденный гиперинсулинизм является редким проявлением СК, однако его ранняя диагностика крайне важна для предотвращения неврологических осложнений, связанных с гипогликемиями. Выделяют 2 типа СК, различающиеся по степени тяжести основных проявлений. СК 1-го типа ассоциирован с гетерозиготными мутациями в гене *KMT2D*. СК 2-го типа имеет Х-сцепленный тип наследования, является следствием гемизиготных мутаций в гене *KDM6A* и характеризуется более тяжелым течением заболевания. В данной статье мы приводим клиническое описание двух детей с врожденным гиперинсулинизмом в составе СК 1-го и 2-го типов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Кабуки; врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия.

CONGENITAL HYPERINSULINISM AS A PART OF KABUKI SYNDROME

© Anastasia R. Benina*, Maria A. Melikyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Kabuki syndrome is a rare hereditary disease characterized by distinctive facial features, skeletal abnormalities, mental retardation, developmental delay, and anomalies in multiple organ systems development.

Congenital hyperinsulinism is a rare manifestation of his Kabuki syndrome. However, early diagnosis is crucial to prevent neurological complications of hypoglycemia.

There are 2 types of Kabuki Syndrome depending on severity of symptoms. Kabuki syndrome Type 1 is associated with heterozygous mutations in gene *KMT2D*. Kabuki syndrome Type 2 is inherited in an X-linked manner. It's associated with heterozygous mutations in gene *KDM6A* and characterized by more severe course of the disease.

This paper presents 2 cases of children with congenital hyperinsulinism as the feature of Kabuki syndrome Type 1 and Type 2.

KEYWORDS: Kabuki syndrome; congenital hyperinsulinism; hypoglycemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Кабуки (СК) — это редкое наследственное заболевание, впервые описанное в 1981 г. Niikawa и соавт. и Kuroki и соавт. [1, 2]. По данным литературы, распространенность синдрома составляет 1:32 000 в Японии и 1:86 000 в Австралии и Новой Зеландии [1]. Свое название данный синдром получил из-за схожести черт лица пациентов с маской японского театра Кабуки [3].

В настоящее время известно два гена, ответственных за развитие СК. Ген *KMT2D* расположен на 12 хромосоме и кодирует лизинспецифическую метилтрансферазу [1, 4]. Гетерозиготные мутации в *KMT2D* приводят к развитию СК типа 1, наследуются аутосомно-доминантным путем и выявляются в 56–75% всех случаев СК [5].

Ген *KDM6A* расположен на Х-хромосоме и кодирует гистондеметилазу, которая воздействует на белок H3K27 и обеспечивает устойчивое состояние в пролиферирующих клетках [4, 6]. Мутации в гене *KDM6A* приводят к развитию СК типа 2 и встречаются лишь у 5–8% пациентов с данным синдромом [2, 5, 7]. Гены *KMT2D* и *KDM6A* принимают участие в процессах эмбриогенеза [4]. Являясь модификаторами гистонов, участвуют в процессах соответствующей клеточной дифференцировки [4]. Несмотря

на тип наследования, большинство мутаций, отвечающих за развитие СК, возникают de novo [6]. Этиология около 20% случаев СК остается неизвестной [5].

Выделяют 5 основных признаков СК: стигмы дисэмбриогенеза (длинные глазные щели с выворотом латеральной трети нижнего века, высокоизогнутые и широкие брови; короткая колумелла с вдавленным кончиком носа; большие, выпуклые и/или чашевидные уши); скелетные аномалии (аномалии позвоночника, клинодактилия/брахидактилия пятых пальцев); дерматоглифические аномалии (сохранение подушечек пальцев плода); задержка роста; умственная отсталость различной степени тяжести [8, 9]. К редким проявлениям синдрома относятся врожденные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, нарушения слуха, а также патологии эндокринной системы, которые включают в себя дефицит тропных гормонов гипофиза, надпочечниковую недостаточность, преждевременное половое развитие, изолированное телархе, врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) [9].

ВГИ приводит к развитию тяжелых гипогликемий и требует особого внимания. В своих исследованиях авторы К. Lee Yар и соавт. отмечают, что на долю СК приходится около 1% всех случаев ВГИ, однако ввиду

сложности в диагностике синдрома его истинная распространенность может быть выше [7].

В настоящее время патогенез гиперинсулинизма при СК неизвестен. В исследованиях М. Salguero и соавт. описана гипотеза, которая заключается в нарушении деметилирования белка H3K27 [6]. Во время дифференцировки клеток поджелудочной железы *in vivo* увеличивается количество доменов H3K27me3. Нарушение деметилирования метки H3K27me3/me2, связанной с геном *KDM6A*, приводит к избыточной пролиферации β -клеток, создавая основу для органического гиперинсулизма [6]. В своих работах Н. Ноерманн и К. Уар отмечают, что гиперинсулинемические гипогликемии чаще встречаются при СК типа 2 [7, 10]. Очевидно, ген *KDM6A* в наибольшей степени оказывает влияние на работу β -клеток, чем *KMT2D*.

В большинстве случаев СК гиперинсулинизм имеет транзиторное течение. По данным литературы, пациенты с СК имеют хороший ответ на терапию диазоксидом, и лишь немногим требуется дополнительное лечение (аналоги соматостатина, хирургическое вмешательство) [7, 10]. Учитывая высокий процент пороков сердца при СК, крайне необходимо проводить комплексную диагностику перед назначением терапии во избежание развития острой легочной гипертензии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Были обследованы два ребенка с СК типов 1 и 2. Обоим пациентам диагноз был подтвержден молекулярно-генетически (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-диагностические особенности пациентов 1, 2

Критерии	Пациент 1	Пациент 2
Синдром Кабуки	1 тип (мутации в <i>KMT2D</i>)	2 тип (мутации в <i>KDM6A</i>)
Мутация	Гетерозиготная мутация c.4843C>T:p.R1615X	Гемизиготная мутация c.2950 2954del:p.F984fs
Пол	Женский	Мужской
Гестационный возраст, нед	38	36
Длина тела при рождении, см	48	48
Масса тела при рождении, г	2780	2900
Возраст манифестации гипогликемий	1-е сутки жизни	5 мес
Уровень инсулина при манифестации	-	1,9 мкЕд/мл на фоне гипогликемии (2,6 ммоль/л)
Эффективная доза диазоксид	4,4 мг/кг/сут	-
Возраст ремиссии	3 года 4 мес	1 год 1 мес
Сопутствующие признаки	Стигмы дисэмбриогенеза: • брахидактилия; • широкие ступни и кисти; • крупный рот; • макроглоссия. Телархе. Снижение темпов роста. Задержка речевого развития	Стигмы дисэмбриогенеза: • длинный фильтр; • высокое готическое небо; • оттопыренные чашевидные ушные раковины; • двусторонний паховый крипторхизм. Задержка психомоторного развития
Гормональное исследование	ИФР1 — 252 нг/мл; ЛГ — 0,09 мЕд/мл (1,7–8,6); ФСГ — 3,52 мЕд/мл (1,5–12,4); эстрадиол — 3 пг/мл (6–27); ТТГ — 4,35 мЕд/мл (0,7–5,97); Т4св. — 1,27 нг/дл (0,96–1,77)	ИФР 1 — 53,01 нг/мл; ЛГ — 0,216 Ед/л (0–1,5); ФСГ — 0,66 Ед/л (0–2); тестостерон — 0,48 моль/л (0,3–0,6); АКТГ — 81,68 пг/мл (7,2–63,3); кортизол — 690,6 нмоль/л (28–670); пролактин — 527,3 мЕд/л; ТТГ — 2,695 мЕд/л (0,98–5,63); Т4св. — 12,68 пмоль/л (11,4–19,5)
Эхо-КГ	Отклонений не выявлено	Регистрируется открытое овальное окно, нельзя исключить впадение дополнительной верхней полой вены
УЗИ почек	Отклонений не выявлено	Отклонений не выявлено

Примечание. ИФР1 — инсулиноподобный фактор роста 1-го типа; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; Т4св. — свободный тироксин; АКТГ — аденокортикотропный гормон.

Пациент 1

Девочка родилась от второй нормально протекавшей беременности, первых родов, на 38-й неделе гестации. При рождении: масса тела — 2780 г, длина тела — 48 см. Эпизоды гипогликемий отмечались с первых дней жизни. При обследовании на 2-й неделе жизни установлен диагноз врожденного гиперинсулинизма. С 3 нед жизни назначена терапия диазоксидом в стартовой дозе 5 мг/кг/сут, с положительным эффектом. Сигм дисэмбриогенеза, врожденных пороков развития не отмечалось.

Для установления этиологии гиперинсулинизма проведено молекулярно-генетическое обследование (панель «Гиперинсулинизм» *GCG, GLUD1, WFS1, HNF1A, GCK, INS, HNF1B, ABCC8, HNF4A, RFX6, PTF1A, NEUROD1, AKT2, ZFP57, INSR, EIF2AK3, PPARG, PAX4, PDX1, GLIS3, KCNJ11, SLC16A1, FOXP3, BLK, CEL, KLF11, SCHAD, GCGR*, общее покрытие: 96,5%, методом NGS, параллельное секвенирование) — мутаций не выявлено.

Ребенок регулярно наблюдался эндокринологом. По результатам контрольных обследований отмечалась медикаментозная ремиссия заболевания. В 3 года 4 мес при очередном обследовании, учитывая низкую потребность в диазоксиде (2,7 мг/кг/сут), отсутствие гипогликемий за последний год, терапию было рекомендовано

отменить. На фоне отмены препарата констатирована ремиссия ВГИ (стойкая эугликемия при проведении контрольной пробы с голоданием на фоне голодного промежутка в 8 ч, при гликемии 3,1 ммоль/л отмечалось подавление инсулина до 0,7 мкЕ/мл).

С первых месяцев жизни родители отмечали сниженный аппетит, частые срыгивания. Несмотря на сложность в кормлении, прибавка в весе была адекватной. С 1 года жизни отмечалось появление телархе, было выявлено повышение уровня эстрадиола до 126,7 пмоль/л (норма до 50 пмоль/л). По результатам УЗИ органов малого таза размеры матки и яичников превышали возрастную норму, выявлена киста правого яичника размером 0,8 см. По результатам обследования был диагностирован вариант изолированного телархе, что расценивалось как течение «мини-пубертата». Темпы психомоторного развития соответствовали возрасту.

С 1,5 года стали обращать на себя внимание стигмы дисэмбриогенеза (брахидактилия, широкие ступни и кисти, крупный рот, макроглоссия) (рис. 1 А, Б). Был заподозрен синдромальный вариант ВГИ. Проведено молекулярно-генетическое исследование — поиск аномального метилирования и дисомии генов *IGF2* и *LIT1*, поиск делеций в регионе 7q11 — изменений выявлено не было.

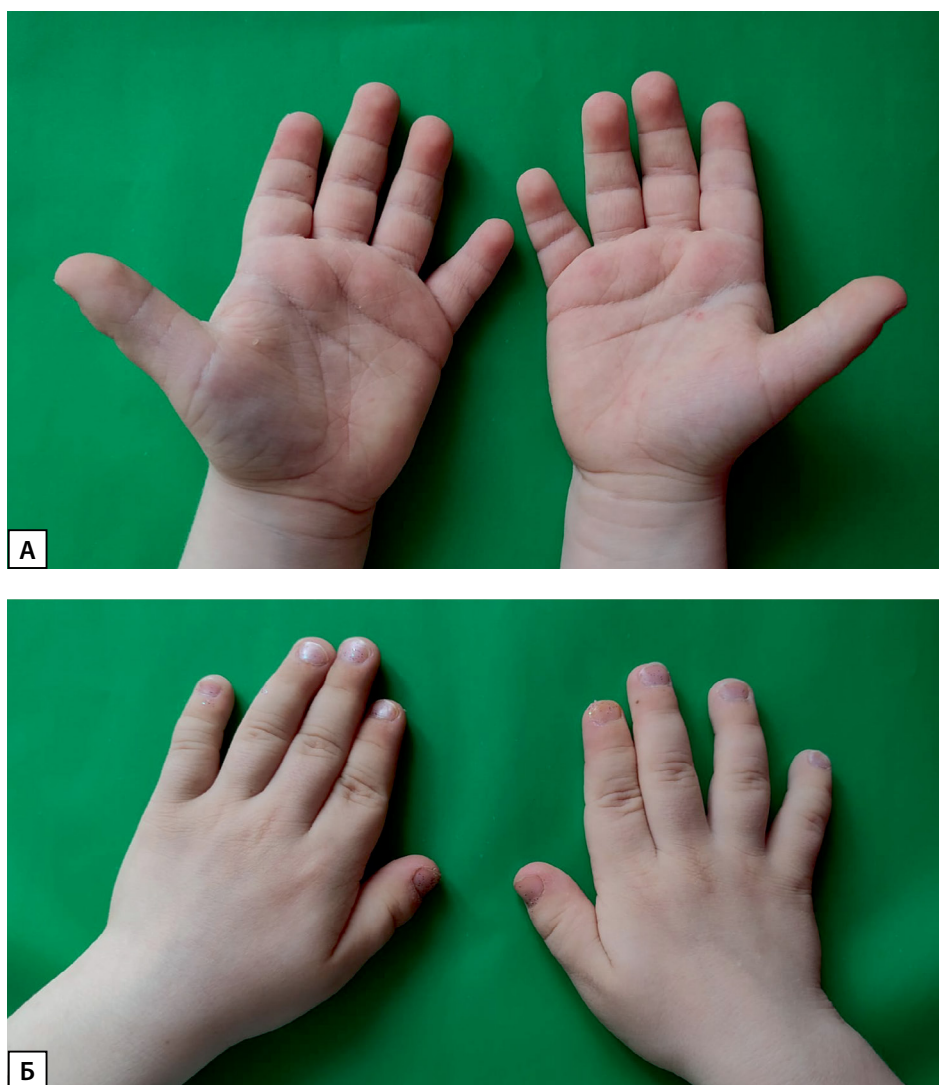


Рисунок 1. А — кисти пациента 1 (ладонная поверхность). Отмечаются брахидактилия, «плодные» подушечки пальцев, исчерченность ладоней. Б — кисти пациента 1.

В возрасте 3 лет при очередном осмотре отмечено умеренное снижение темпов роста.

Учитывая наличие у ребенка транзиторного варианта ВГИ в сочетании со стигмами дисэмбриогенеза, было выполнено полное секвенирование экзона. По результатам исследования в гене *KMT2D* (NM 003482.4) в экзоне 20 выявлена гетерозиготная мутация с.4843C>T:p.R1615X (HGMD:CM105487; ClinVar:1012608), которая является патогенной и описана при СК типа 1 (OMIM #147920). После верификации диагноза девочке было проведено комплексное обследование на составляющие заболевания. По данным гормонального исследования отклонений не выявлено (табл. 1). По результатам Эхо-КГ и УЗИ почек отклонений не выявлено. Таким образом, из компонентов синдрома у ребенка имеются ВГИ, стигмы дисэмбриогенеза.

Пациент 2

Мальчик родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первой половине беременности, отслойки хориона на 5–6-й неделе, герпетической инфекции на 6–7-й неделе, тромбофилической коагулопатии на 33-й неделе (мать получала Клексан до 34 нед), хронической фетоплацентарной недостаточности, первых родов на 36-й неделе путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 2900 г, длина тела 48 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

В неонатальном периоде отмечались синдром угнетения, судорожный синдром, ранний неонатальный сепсис на фоне менингоэнцефалита. В течение недели находился на ИВЛ.

В связи со слабостью сосательного рефлекса до 1 мес жизни получал зондовое питание. В возрасте 2 мес жизни в связи с частыми срыгиваниями проведена фиброгастродуоденоскопия — выявлены физиологическая ахалазия, врожденный пилороспазм.

Ребенок наблюдался неврологом по поводу задержки психомоторного развития. В 5 мес при очередном обследовании впервые зафиксирована гипогликемия до 2,2 ммоль/л. На фоне голодного промежутка более 2 ч отмечались гипогликемии до 2,2–2,6 ммоль/л. Проведено дообследование: на фоне гликемии 2,6 ммоль/л уровень инсулина — 1,9 мкЕд/мл. Гипогликемии купировались частым дробным кормлением. Медикаментозную терапию не получал.

Был произведен анализ крови на спектр аминокислот и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии — патологии не выявлено. По данным молекулярно-генетического исследования методом NGS — анализ 587 генов, панель «Наследственные метаболические заболевания», — патологии не выявлено.

Впервые обследован эндокринологом в возрасте 7 мес. При осмотре обращали на себя внимание множественные стигмы дисэмбриогенеза: длинный фильтр, высокое готическое небо, оттопыренные чашевидные ушные раковины; двусторонний паховый крипторхизм; задержка психомоторного развития (ребенок держит голову с 7 мес, неуверенно, пытается поворачиваться с помощью, не сидит). По результатам пробы с голоданием был диагностирован ВГИ: на фоне голодного промежутка 8,5 ч уровень гликемии 2,7 ммоль/л, инсулин — 3,07 мкМЕ/мл, С-пептид — 1,04 нг/мл, кетоны —

0,3 ммоль/л. Назначена терапия диазоксидом в дозе 4 мг/кг/сут без эффекта. Также отмечалась непереносимость терапии в виде учащения срыгиваний, снижения аппетита, в связи с чем диазоксид был отменен. Эугликемии удалось добиться на фоне дробного режима кормления.

Учитывая наличие признаков дисморфогенеза в сочетании с гиперинсулинизмом, был заподозрен СК. Проведено молекулярно-генетическое исследование (полное экзомное секвенирование), по результатам которого в гене *KDM6A* (NM 021140.3) в экзоне 20 выявлен гемизиготный вариант с.2950 2954del:p.F984fs. Данный вариант ранее в литературе не описан; расценен как патогенный. Мутации в гене *KDM6A* описаны при СК типа 2 (OMIM #300867). Было проведено комплексное обследование. По результатам гормонального профиля данных за наличие гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма не получено (табл. 1). При УЗИ почек патологии не выявлено. По данным Эхо-КГ регистрируется открытое овальное окно, нельзя исключить впадение дополнительной верхней полой вены.

На момент написания статьи ребенку 1 год 1 мес. Отмечаются жалобы на задержку роста, плохую прибавку веса, эпизоды диареи, задержку психомоторного развития. При осмотре рост 69 см, SDS роста -3,18; масса тела 7,9 кг, SDS ИМТ -0,59; микроцефалия: окружность головы 44 см, SDS окружности головы -2,04; задержка психомоторного развития (ребенок поворачивается со спины на живот, сидит с подмогой, голову держит неуверенно). Проведен анализ крови на антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе для исключения целиакии как возможного компонента СК — результат отрицательный. Проведена коррекция питания. На фоне дробного режима питания гипогликемии не фиксируются, в то же время сохраняется высокий уровень инсулина (на фоне голодного промежутка 9 ч отмечается повышение уровня инсулина до 27 мкЕд/мл при уровне гликемии 3,6 ммоль/л без клинических проявлений).

ОБСУЖДЕНИЕ

ВГИ — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся неадекватной гиперпродукцией инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к тяжелой персистирующей гипогликемии. Причиной ВГИ чаще служат мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина (*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *GCK* и др.). Выделяют транзиторные варианты гиперинсулинизма, ассоциированные с осложнениями внутриутробного и перинатального периодов (задержка внутриутробного развития, асфиксия в родах, гестационный сахарный диабет и др.). Кроме того, описан целый ряд синдромальных патологий, в структуру которых может входить ВГИ. СК — одна из редких причин ВГИ.

СК — это многокомпонентное заболевание, характеризующееся типичными стигмами дисэмбриогенеза, врожденными аномалиями развития, задержкой роста и психомоторного развития. В настоящее время известно два гена, отвечающих за развитие синдрома Кабуки типов 1 и 2 соответственно: *KMT2D* и *KDM6A*. Гиперинсулинизм является редким проявлением синдрома, однако его ранняя диагностика крайне важна



Рисунок 2А. Фото пациента 2. Сигмы дисэмбриогенеза: длинный фильтр, оттопыренные чашевидные ушные раковины.



Рисунок 2Б. Фото пациента 2. Сигмы дисэмбриогенеза: оттопыренные чашевидные ушные раковины.

для предотвращения нейрогликопенических осложнений ЦНС. Характер течения гипогликемии при СК может быть транзиторным или перманентным [11]. Препаратом первой линии для лечения гиперинсулинизма является диазоксид. Нами были обследованы два ребенка с СК типов 1 и 2 (табл. 1).

У пациента 1 признаки гиперинсулинизма манифестировали с 1-х суток жизни и регрессировали в возрасте 3 лет. Учитывая отсутствие типичных стигм дисэмбриогенеза в младенческом возрасте, постановка диагноза СК была затруднена. Течение ВГИ расценивалось как проявление перинатального стресса, в пользу чего говорили некрупные вес и рост при рождении. Характерные для СК черты лица, снижение темпов роста и явления телархе были отмечены уже после года жизни. Известно, что степень выраженности фенотипических проявлений СК увеличивается по мере взросления ребенка, в связи с чем заболевание диагностируется в более поздний период [4, 11]. Авторы A. Subbarayan и K. Hussain описали пациентов с гетерозиготной мутацией в гене *MLL2* (прежнее название гена *KMT2D*), чей диагноз был установлен в возрасте от 1 года и старше [11].

У пациента 2 гиперинсулинизм установлен в возрасте 5 мес. Ребенок имел типичные стигмы дисэмбриогенеза (рис. 2А, Б), задержку психомоторного развития, крипторхизм (табл. 1). Мутация у данного пациента ранее не описана в литературе, и, вероятно, бессимптомное течение гиперинсулинизма является особенностью ее клинического проявления. Однако стоит отметить, что, по данным исследования K. Yар и соавт., риск возникновения неонатальной гипогликемии при мутации в гене

KDM6A выше, чем при мутациях в *KMT2D* [7, 10]. В нашем случае наблюдается обратная ситуация, что, вероятнее всего, носит характер исключения.

У обследованных нами детей гипогликемия носила транзиторный характер, и один из них имел хороший ответ на терапию диазоксидом, что характерно для течения СК. Вопрос об отсутствии клинической картины гипогликемии на фоне высокой секреции инсулина у нашего пациента остается открытым, поскольку патогенез развития гиперинсулинизма при СК является малоизученным.

При диагностировании СК необходимо проводить скрининг на ВГИ, поскольку гиперинсулинизм, как в случае с нашим пациентом, может иметь бессимптомное или малосимптомное течение. И наоборот, при выявлении синдромального органического гиперинсулинизма необходимо проводить исследование на составляющие СК для своевременной диагностики осложнений, связанных с терапией ВГИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду неярко выраженных признаков дисморфогенеза СК гипогликемия у новорожденных может быть расценена как транзиторная. Для лечения гиперинсулинизма препаратом первой линии является диазоксид. Ранняя диагностика СК крайне важна не только для выявления гиперинсулинизма, но и для диагностики сопутствующих патологий. При проведении молекулярно-генетического анализа на выявление причин гипогликемий следует также исследовать мутации в генах *KMT2D*, *KDM6A*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Согласие пациентов. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Misirligil M, Yildiz Y, Akin O, et al. A Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Kabuki Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(4):452-455. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0065>
- Bögershausen N, Wollnik B. Unmasking Kabuki syndrome. *Clin Genet*. 2013;83(3):201-211. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12051>
- "Kabuki Syndrome Clinical Management Guidelines Management of Kabuki Syndrome A Clinical Guideline."
- Gole H, Chuk R, Coman D. Persistent Hyperinsulinism in Kabuki Syndrome 2: Case Report and Literature Review. *Clin Pract*. 2016;6(3):848. doi: <https://doi.org/10.4081/cp.2016.848>
- Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczaluba K. Kabuki Syndrome—Clinical Review with Molecular Aspects. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):468. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12040468>
- Salguero M V, Chan K, Greeley SAW, et al. Novel KDM6A Kabuki Syndrome Mutation With Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Pulmonary Hypertension Requiring ECMO. *J Endocr Soc*. 2022;6(4):468. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac015>
- Yap KL, Johnson AEK, Fischer D, et al. Congenital hyperinsulinism as the presenting feature of Kabuki syndrome: clinical and molecular characterization of 10 affected individuals. *Genet Med*. 2019;21(1):233-242. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0013-9>
- Zarate YA, Zhan H, Jones JR. Infrequent Manifestations of Kabuki Syndrome in a Patient with Novel MLL2 Mutation. *Mol Syndromol*. 2012;3(4):180-184. doi: <https://doi.org/10.1159/000342253>
- Adam MP, Hudgins L, Syndrome HMK, et al. Kabuki Syndrome Synonyms: Kabuki Make-Up Syndrome, Niikawa-Kuroki Syndrome. *GeneReviews*. 2011.
- Hoermann H, El-Rifai O, Schebek M, et al. Comparative meta-analysis of Kabuki syndrome with and without hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(3):346-354. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14267>
- Subbarayan A, Hussain K. Hypoglycemia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2014;164(2):467-471. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36256>

Рукопись получена: 12.07.2022. Одобрена к публикации: 20.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бенина Анастасия Романовна [Anastasia R. Benina]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-947X>, e-mail: ifeel1996@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бенина А.Р., Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм в составе синдрома Кабуки // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 91-96. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>

TO CITE THIS ARTICLE:

Benina AR, Melikyan MA. Congenital hyperinsulinism as a part of Kabuki syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):91-96. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>

ТЕСТОСТЕРОН И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© К.О. Кузнецов^{1*}, Р.Р. Хайдарова², Р.Х. Хабибуллина³, Е.С. Стыцено⁴, В.И. Философова³, И.Р. Нуриахметова², Э.М. Хисамеева², Г.С. Важоров⁵, Ф.Р. Хайбуллин², Е.А. Иванова⁶, К.В. Горбатова⁶

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

⁶Курский Государственный Медицинский Университет, Курск, Россия

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием, которое становится причиной деменции в половине случаев ее возникновения. БА, как правило, обнаруживается у людей старше 65 лет. Этиопатогенез заболевания является многофакторным и включает генетические факторы, нарушения питания, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и старение. Половые гормоны оказывают важное влияние на развитие БА, о чем свидетельствует большая заболеваемость у женщин, чем у мужчин. Учитывая значительное влияние тестостерона (Т) на поддержание нормального функционирования головного мозга, настоящее исследование направлено на оценку влияния андроген-депривационной терапии, а также терапии тестостероном на риск развития и прогрессирования БА. Хотя между исследованиями существует некоторое клиническое несоответствие, андрогены оказывают значительное влияние на функцию головного мозга и полезны для пациентов с БА. Низкие уровни циркулирующих андрогенов следует рассматривать как существенный фактор риска развития БА и потери памяти. При сниженном уровне Т в плазме мужчин его введение способствует повышению когнитивной работоспособности и памяти, лечение следует начинать на ранней стадии заболевания. У мужчин и женщин с БА андрогены улучшают психическое состояние и замедляют прогрессирование заболевания, оказывая протективное действие. В будущем необходимо проведение исследований на большой популяции с учетом факторов индивидуальности и более конкретным подходом к оценке когнитивных функций и причинной-следственной связи введения Т при БА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Альцгеймера; тестостерон; андрогены; андроген-депривационная терапия; когнитивные функции.

TESTOSTERONE AND ALZHEIMER'S DISEASE

© Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Regina R. Khaidarova², Renata H. Khabibullina³, Elena S. Stytsenko⁴, Victoria I. Filosofova³, Irina R. Nuriakhmetova², Elza M. Hisameeva², Georgiy S. Vazhorov⁵, Farkhat R. Khaibullin², Elizaveta A. Ivanova⁶, Kristina V. Gorbatova⁶

¹N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²Bashkir state medical university, Ufa, Russia

³First Pavlov state medical university of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg state pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

⁵I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

⁶Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that causes dementia in half of the cases. Asthma is usually found in people over 65 years of age. The etiopathogenesis of the disease is multifactorial and includes genetic factors, nutritional disorders, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and aging. Sex hormones have an important influence on the development of AD, as evidenced by a higher incidence in women than in men. Considering the significant influence of T on the maintenance of normal brain function, the present study is aimed at evaluating the impact of androgen deprivation therapy (ADT), as well as testosterone therapy, on the risk of AD development and progression. Although there is some clinical inconsistency between studies, androgens have a significant effect on brain function and are beneficial for AD patients. Low levels of circulating androgens should be considered as a significant risk factor for the development of AD and memory loss. With a reduced level of T in the plasma of men, its administration improves cognitive performance and memory, treatment should be started at an early stage of the disease. In men and women with AD, androgens improve mental state and slow the progression of the disease, providing a protective effect. In the future, it is necessary to conduct studies on a large population, taking into account personality factors and a more specific approach to assessing cognitive functions and the causal relationship of T administration in AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; testosterone; androgens; androgen deprivation therapy; cognitive functions.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным заболеванием, которое становится причиной деменции в половине случаев ее возникновения [1]. БА, как правило, обнаруживается у людей старше 65 лет. Этиопатогенез заболевания является многофакторным и включает генетические факторы, нарушения питания, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и старение [2]. БА характеризуется аномальным отложением бета-амилоида в нейронах с образованием внеклеточных бляшек, ответственных за дегенерацию нейронов [3], а также за дисфункцию синапсов [4].

Половые гормоны оказывают важное влияние на развитие БА, о чем свидетельствует большая заболеваемость у женщин, чем у мужчин [5]. В исследованиях, проведенных на клеточных культурах [6] и на животных моделях БА [7, 8], было продемонстрировано, что уровень тестостерона (Т) тесно связан с эффективностью функционирования нейронов, а также способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге. Т стимулирует фагоцитоз микроглии, удаляя отложения бета-амилоида и ингибируя воспалительную реакцию [9]. На крысиной модели БА было показано, что Т предотвращает снижение когнитивных функций путем поглощения свободных радикалов, тем самым усиливая синаптическую пластичность [8, 10], также Т регулирует биоэнергетику нейронов, повышая митохондриальную функцию [11], повышает антиоксидантную активность и предотвращает нейродегенеративные расстройства. Кроме того, Т снижает инсулинорезистентность [12], а также предотвращает процессы старения сосудов и нейронов, увеличивая активность eNOS и стимулируя экспрессию SIRT1 [13]. Т-опосредованное повышение экспрессии белка SYN приводило к улучшению поведенческих показателей и обучаемости в модели ускоренного старения мышей [14].

У мужчин низкие уровни Т в сыворотке крови коррелируют с риском развития БА [15]. Напротив, высокие уровни свободного Т в сыворотке крови обоих полов, по-видимому, оказывают протекторное действие в отношении развития БА [16]. J. Lee и соавт. обнаружили, что высокий уровень свободного Т у пожилых пациентов, которые были обследованы при помощи магнитно-резонансной томографии, коррелировал с более низким отложением бета-амилоида, а также с меньшей выраженностью когнитивных нарушений, в то время как свободный эстрадиол не оказывал значимого влияния на вышеуказанные параметры у обоих полов [16]. Это исследование показало, что Т оказывает наибольшую активность на ранней стадии патологического накопления бета-амилоида. Другие исследования показали, что низкий уровень Т в сыворотке крови у мужчин был связан с повышенным отложением бета-амилоида, что приводило к развитию БА [16, 17] и синаптической дисфункции с последующим снижением когнитивных функций [4].

Цель исследования — учитывая значительное влияние Т на поддержание нормального функционирования головного мозга, настоящее исследование направлено на оценку влияния андроген-депривационной терапии (АДТ), а также терапии Т на риск развития и прогрессирования БА.

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Наличие большого количества андрогенных рецепторов (АР) в головном мозге предполагает, что андрогены играют соответствующую физиологическую роль в функционировании нейронов. АР в основном локализованы в гипоталамусе и миндалевидном теле, которые играют важную роль в процессе обучения и запоминания, а также в конечном и спинном мозге [18]. Нейротрофический эффект Т заключается в активации АР и предотвращении отложения бета-амилоида на нейронах как за счет прямого действия, так и опосредованно, через действие метаболита 17 β -эстрадиола [19]. Т улучшает энергетический обмен и снижает окислительный стресс в нейронах [20], а также понижает активность бета-секретазы-1 (BACE-1), которая участвует в образовании бета-амилоида [21]. Влияние Т на клеточную биоэнергетику является более выраженным, чем у других половых гормонов, включая прогестерон и эстрогены [22]. Влияние Т на нейроны является сложным и обуславливается его прямым действием в сочетании с действием его метаболитов.

Т может быть подвержен процессу ароматизации и преобразоваться в 17 β -эстрадиол, превратиться в дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5 α -редуктазы, а андростендион под действием 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы (3 α -ГСД) может быть преобразован в 3 α -андростандиол (3 α -диол), который обладает эстрогенным эффектом и активирует рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). 17 β -эстрадиол активирует рецепторы эстрогена (ЭР), тем самым потенцируя некоторые эффекты Т. Все вышеуказанные нейростероиды участвуют в регуляции активности нейронов [23].

Однако Т оказывает нейропротекторное действие независимо от его биотрансформации в эстрадиол [21], потенцируя анти-бета-амилоидный эффект и снижая гибель нейронов [24]. Метаболит 3 α -диол представляет соответствующий интерес, поскольку является мощным нейростероидом, модулирующим рецептор ГАМК, оказывая противосудорожное действие и восстанавливая когнитивные функции [25]. Андростендиол активен в отношении рецепторов ГАМК и N-метил-D-аспартата (NMDA), которые ответственны за память, обучаемость и психоз. Примечательно, что 5 α -андростан-3 β ,17 β -диол (3 β -диол) активирует ЭР, а не АР. На РНК NMDA-рецепторов также влияют уровни соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), которые увеличивают их экспрессию (рис. 1) [26].

Т влияет на процесс познания, улучшая синаптическую пластичность [10], а также увеличивая количество интактных клеток и плотность дендритных шипиков в области гиппокампа [7]. В случае низкого уровня Т в сыворотке крови многие биохимические и метаболические процессы в головном мозге нарушаются (рис. 1).

По результатам метаанализа было установлено, что низкий уровень Т в плазме был достоверно связан с повышенным риском развития БА, и его следует рассматривать как фактор риска ухудшения когнитивных функций у пожилых мужчин [15].

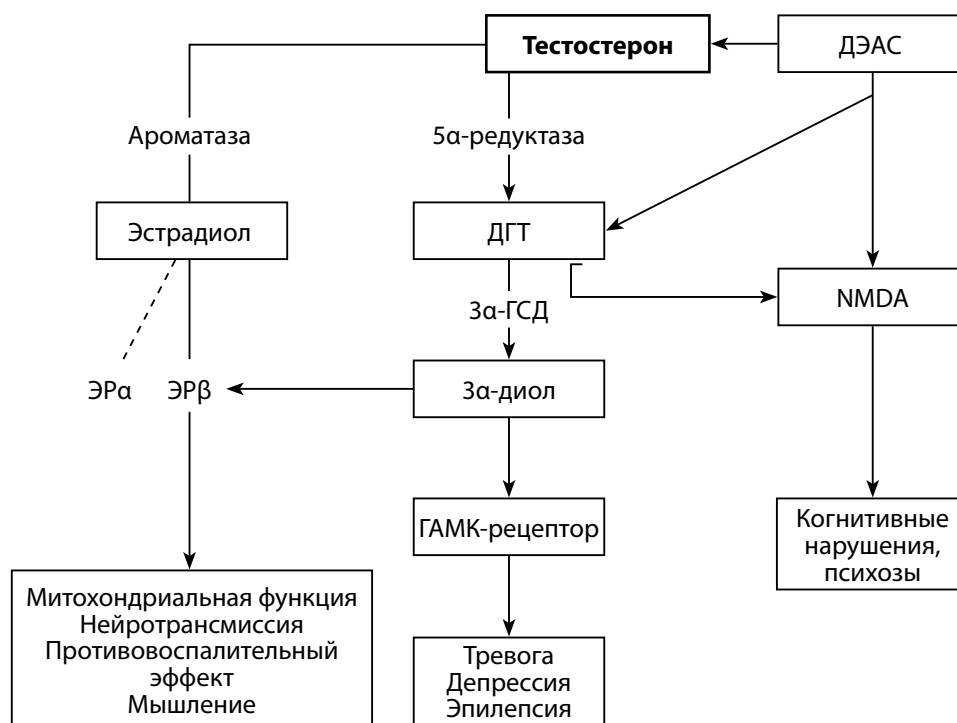


Рисунок 1. Воздействие тестостерона и его метаболитов на головной мозг.

Примечание: ДЭАС — дегидроэпиандростерон-сульфат; ДГТ — дигидротестостерон; 3α-ГСД — 3α-гидроксистероиддегидрогеназа; 3α-диол — 3α-андростандиол; NMDA — N-метил-D-аспаратат; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ЭР — рецептор эстрогена.

РОЛЬ ЭСТРАДИОЛА

В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что эстрадиол играет важную роль в регуляции эндогенного нейрогенеза, синаптической пластичности и когнитивных функций на ранней стадии БА [27], а также замедляет снижение когнитивных функций у молодых мышей [28]. У женщин эстрогены выполняют защитную функцию, направленную на замедление нейродегенерации, а с наступлением менопаузы падение их уровня в плазме крови является определяющим фактором развития БА. У женщин в менопаузе андрогены и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), постепенно снижаются [29, 30]. Эстрадиол является продуктом ароматизации Т во внегонадной ткани и регулируется экспрессией ароматазы [31]. Средний уровень андрогенов в плазме крови значительно снижается в процессе старения. Плазменный уровень общего и свободного Т в диапазоне от 65 до 74 лет по сравнению с диапазоном от 18 до 24 лет колеблется от 1,8 до 0,66 нмоль/л и от 23,61 до 10,81 пмол/л соответственно. Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС) и андростендион также снижаются на одну треть [29].

Тем не менее открытым остается вопрос об эффективности введения эстрогенов женщинам в менопаузе для предотвращения развития БА. Хотя некоторые исследования установили снижение заболеваемости БА и деменцией у женщин, принимающих терапию эстрогенами [32–34], ряд других исследований не выявил положительного эффекта [35, 36]. Недавнее исследование, проведенное в большой популяции, состоящей из 84 739 женщин в постменопаузе, показало, что систематическое введение эстрогенов имело корреляцию с увеличением заболеваемости БА [37]. Плацебо-контролируемые исследования показали повышенный риск заболеваемости

деменцией у женщин, которые получали конъюгированный лошадиный эстроген, в то время как прогестерон не оказывал никакого влияния [38]. А.М. Tolppanen и соавт. оценивали распространенность использования системных эстрогенов у женщин с БА и без БА. По результатам исследования авторы не выявили достоверных различий между сравниваемыми группами [39].

Заболеваемость БА связана не только с активностью эстрогена, но и с уровнем андрогенов в плазме крови, что объясняет более высокий риск развития БА у женщин по сравнению с мужчинами.

Эстрогены оказывают не противоположное, но различное влияние на мозг мужчин и женщин [40]. Они синтезируются не только в репродуктивных тканях, но и в головном мозге с последующим воздействием на ЭР [41]. Тиболон является синтетическим гормональным средством, которое обладает эстрогенной, андрогенной и прогестагенной активностью и имеет нейропротекторный эффект [42]. На сегодняшний день имеется не много исследований, посвященных оценке влияния тиболона на центральную нервную систему, однако все они подтвердили его положительное действие на процессы обучения и запоминания [43–45]. Эти исследования показывают, что комбинация Т с эстрогеном, вероятно, может иметь значение при терапии БА. Кроме того, нейропротекторное действие эстрогенов может быть связано с влиянием на сигнальную систему ИФР-1 [46], которая также играет немаловажную роль в патогенезе БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Scopus, MEDLINE и Google Scholar. В исследование включались статьи, опубликованные с 2000 г. по настоящее время. Критериями поиска

было наличие слов «androgen deprivation therapy» AND «Alzheimer's disease»; «dementia»; «Alzheimer's disease»; «testosterone therapy» AND «Alzheimer's disease» в ключевых словах, аннотациях и названиях статей. Разногласия между авторами разрешали путем консенсуса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было отобрано 20 статей по влиянию АДТ на когнитивные нарушения и развитие БА (табл. 1) и 17 статей, посвященных влиянию терапии Т на БА и когнитивные функции (табл. 2). Критерием включения было отсутствие онкологического анамнеза до постановки диагноза рака предстательной железы (РПЖ).

АНДРОГЕННАЯ ДЕПРИВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ БА

Двадцать исследований, проведенных на больших когортах пациентов, изучали влияние АДТ на риск развития БА или деменции [47–66]. Исследования обобщены в таблице 1. Большинство (13 исследований) установили значительную корреляцию между АДТ и риском развития БА и других когнитивных нарушений [47–51, 53, 54, 58, 60, 61, 63, 65, 66], в то время как другие не выявили никакой взаимосвязи [52, 55–59, 62, 64]. Продолжительные исследования показали, что у мужчин с РПЖ, получавших АДТ, уровень Т в плазме снижался, в то время как уровень бета-амилоида увеличивался [17, 67]. Результаты систематических обзоров показывают, что мужчины с РПЖ, получающие АДТ, имеют более высокий риск развития когнитивных нарушений и деменции [68], а также симптомов депрессии [69, 70].

Противоречивые результаты, полученные в результате исследований, отражают сложность оценки влияния АДТ на функцию головного мозга и риск развития БА. S.H. Baik и соавт. на протяжении 5,5 года исследовали популяцию, состоящую из 1 238 879 пациентов, из которых 35% подвергались хирургической или химической АДТ, и они не обнаружили корреляции между АДТ и БА [57]. Однако в исследовании не учитывались: использование антиандрогенов, семейный анамнез по БА, вредные привычки, а также информация о развитии РПЖ и уровни биомаркеров. Также не принималась во внимание рутинная терапия РПЖ. Кроме того, не проводились тесты для оценки когнитивных функций. S.D. Chung и соавт. исследовали большую популяцию и продемонстрировали, что АДТ не коррелирует с риском развития БА и болезни Паркинсона [64]. Тем не менее никакой конкретной информации о пациентах в исследовании не приводится, отсутствует учет факторов индивидуальности.

Исследование K.T. Nead и соавт. [70], проведенное на популяции из 16 888 человек с РПЖ, подтвердило статистически значимую связь между АДТ (включая ее продолжительность) и БА. Из исследования исключались мужчины, получающие химиотерапию, т.к. она может приводить к когнитивной дисфункции и, соответственно, быть причиной статистических ошибок. Из пациентов с деменцией в исследование были включены только те, у кого диагноз был установлен после начала АДТ. Большие когорты пациентов, страдающих РПЖ, содержат гетерогенную популяцию, включая людей с различными

стадиями рака, а также сопутствующие факторы, такие как болевой синдром, химиотерапию, психосоциальный и эмоциональный стресс. Все эти факторы должны подлежать обязательному учету, т.к. способны самостоятельно приводить к развитию БА [71, 72] и быть причиной ошибочных выводов.

В рассмотренных нами исследованиях не учитывались уровни эстрадиола и ИФР-1, которые способны значительно влиять на снижение памяти. Использование различных методологий АДТ также оказывает большое влияние на возникновение ошибочных результатов. Так, например, у мужчин с РПЖ, получавших АДТ лучевым методом, не было обнаружено снижения когнитивных функций [56]. АДТ может проводиться с использованием различных методик, включая двустороннюю орхиэктомию или медикаментозное лечение с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антиандрогенов, а также возможна комбинированная терапия [47]. Соответственно, различные формы АДТ оказывают разное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, что находит свое отражение в результатах исследований.

J.H. Hong и соавт. обнаружили, что снижение когнитивных функций было более выражено у пациентов, получавших антиандрогенную терапию, чем у тех, кто перенес комбинированную андрогенную блокаду, двустороннюю орхиэктомию и принимал ГнРГ [47]. У мужчин, получавших андрогенную блокаду по поводу РПЖ, были выявлены значительное повышение плазменных уровней бета-амилоида, а также повышенная тревожность и симптомы депрессии [17].

Факторы, влияющие на когнитивные функции, ассоциированные с проведением АДТ, могут также включать настроение и усталость, особенно у пациентов, чье заболевание с большой вероятностью приводит к смерти [73]. У пожилых людей достаточно сложно проводить оценку снижения когнитивных функций, т.к. оно может быть обусловлено возрастными изменениями.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БА

Влияние терапии Т на улучшение когнитивных функций и снижение прогрессирования БА исследовалось в 17 исследованиях, которые мы обобщили в таблице 2 [74–90]. Некоторые исследования показали положительно влияние Т-терапии на определенные домены когнитивных функций у здоровых и гипогонадных пожилых мужчин [75, 78–80, 85, 88–90], в то время как остальные не давали однозначных результатов [74, 76, 81, 82, 84, 87].

Большинство исследований, в которых не было выявлено улучшения когнитивных функций, были проведены на относительно здоровом населении (60–65 лет) с сексуальными, но не когнитивными нарушениями. S.M. Resnik и соавт. исследовали популяцию из 788 мужчин 65 лет с сексуальными нарушениями [74]. Авторы не обнаружили корреляции между проведением Т-терапии и когнитивными функциями. Лечение состояло из применения Т-геля в течение 90 дней с целью восстановления физиологического уровня Т в плазме крови. В исследовании G. Huang и соавт. использование Т-геля у мужчин 60 лет с низким содержанием Т в плазме не приводило к улучшению памяти [76]. P.R. Asih и соавт. получили аналогичные

Таблица 1. Влияние АДТ на когнитивные нарушения и развитие БА

Исследование	Характеристика выборки	Средний возраст	Метод исследования	Время наблюдения	Результаты
J.H. Hong и соавт., 2020 [47]	24 464 мужчины с РПЖ	АДТ — 74,1 Без АДТ — 71,0	Когортное исследование	4,98 года	АДТ имела значимую корреляцию с риском снижения когнитивных функций
W.K. Huang и соавт., 2020 [48]	23 651 мужчина с РПЖ	73	Когортное исследование	-	АДТ имела значительную корреляцию с повышенным риском развития деменции или БА
R. Jayadevappa и соавт., 2019 [49]	154 089 мужчин с РПЖ	76	Ретроспективное исследование	8,3 года	Проведение АДТ было связано с последующей диагностикой БА или деменции
A. Krasnova и соавт., 2020 [50]	100 414 мужчин с РПЖ	73	Обсервационное исследование	6 мес	АДТ коррелировала с более высоким риском развития деменции и БА
P. Jarzowski и соавт., 2019 [51]	100 пациентов, перенесших простатэктомию	50–77	Обсервационное исследование	-	Комплексная терапия РПЖ приводила к когнитивным расстройствам
D. Robinson и соавт., 2019 [52]	25 967 мужчин с РПЖ; 121 018 — контроль;	76,5	Популяционное когортное исследование	4 года	Исследование не выявило повышенного риска развития БА у мужчин, получающих АДТ
B.S. Tae и соавт., 2019 [53]	35 401 пациент с РПЖ из базы Службы национального страхования Южной Кореи	70	Проспективное исследование	7 лет	АДТ имеет корреляцию с повышенным риском развития когнитивной дисфункции
C. Nguyen и соавт., 2018 [54]	201 797 мужчин с РПЖ (94 528 пациентов получали АДТ)	66	Проспективное исследование	19 лет	АДТ имела корреляцию с более высоким риском переломов костей, сахарного диабета, деменции и ИБС
S. Marzouk и соавт., 2018 [55]	81 мужчина с РПЖ	69	Когортное исследование	1 год	АДТ не имела корреляции со снижением когнитивной функции при нематастатическом РПЖ
R. Deka и соавт., 2017 [56]	45 218 мужчин с РПЖ	Не сообщается	Обсервационное исследование	6,8 года	Статистически значимого увеличения риска развития деменции или БА на фоне АДТ не выявлено
S.H. Baik и соавт., 2017 [57]	109 815 мужчин с РПЖ	67	Анализ выживаемости	-	Риск развития БА и деменции не был связан с продолжительностью АДТ
S.M. Alibhai и соавт., 2017 [58]	77 пациентов с РПЖ + проведение АДТ; 82 пациента с РПЖ без АДТ; 82 пациента — контроль	68,9	Исследование «случай-контроль»	3 года	Проведение АДТ не имело корреляции со снижением когнитивных функций
L.T. Kao и соавт., 2017 [59]	755 мужчин с РПЖ	74,2	Проспективное исследование	5 лет	Между развитием БА и АДТ корреляции не выявлено
B. Gunlusoy и соавт., 2017 [60]	78 мужчин с метастатическим РПЖ; 78 пациентов — контроль	67,1; 68,6	Проспективное исследование	1 год	АДТ не оказывала влияния на когнитивные функции (речь, память, умственная пластичность)
K.T. Nead и соавт., 2017 [61]	9 455 мужчин с РПЖ	69,9	Обсервационное исследование	3,4 года	АДТ имела корреляцию с повышенным риском деменции
F. Khosrow-Khavar и соавт., 2017 [62]	30 903 мужчины с РПЖ	70,7	Проспективное исследование	4,3 года	АДТ не имела корреляции с повышенным риском развития деменции
L.M. Wu и соавт., 2016 [63]	19 пациентов с РПЖ, получающих АДТ; 20 — контроль	67,5; 70,0	Ретроспективное исследование	-	Пациенты, получающие АДТ, более склонны к развитию специфических когнитивных и нейроповеденческих расстройств
S.D. Chung и соавт., 2016 [64]	1335 пациентов с РПЖ; 4005 — контроль	72,2	Ретроспективное исследование	5 лет	Применение АДТ при РПЖ не имело корреляции с повышенным риском развития БА или болезни Паркинсона
K.T. Nead и соавт., 2016 [65]	16 888 мужчин с РПЖ	70,0	Ретроспективное исследование	2,7 года	АДТ увеличивала риск развития БА в общей популяции
B.D. Gonzalez и соавт., 2015 [66]	58 пациентов с РПЖ + проведение АДТ; 84 пациента с РПЖ без АДТ; 88 пациентов — контроль	67,3 67,7 69,1	Сравнительное исследование	5 лет	Проведение АДТ демонстрирует нарушение когнитивных функций через 6 и 12 мес

Примечание: АДТ — андрогенная депривационная терапия; БА — болезнь Альцгеймера; РПЖ — рак предстательной железы; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. Влияние терапии тестостероном на БА и когнитивные нарушения

Исследование	Характеристика выборки	Средний возраст	Метод исследования	Проводимая терапия	Длительность терапии	Результат
S.M. Resnik и соавт., 2017 [74]	788 мужчин с нарушением половой функции	65	РКИ	Т-гель с дозой для поддержания физиологического уровня в плазме	4 года	Отсутствует корреляция с улучшением памяти и других когнитивных функций
E.J. Wahjoepramono и соавт., 2016 [75]	44 мужчины	≥50	РКИ	Т-гель 50 мг	24 нед	Значительное улучшение когнитивных функций
G. Huang и соавт., 2016 [76]	308 мужчин с низким Т	60	РКИ	Т-гель 7,5 г 1%	36 мес	Введение Т не улучшало когнитивные функции
P.R. Asih и соавт., 2015 [77]	44 пожилых мужчины	61±7,7	РКИ	Трансдермальный Т (50 мг/сут)	24 нед	Значительное повышение андрогенов в плазме. Отсутствует изменение уровня бета-амиоида в плазме
M.M. Cherrier и соавт., 2015 [78]	351 мужчина. 37 с ЛКР и низким Т	70,5±8,2	РКИ	Т-гель (от 50 до 100 мг/сут)	3 мес	Умеренное улучшение вербальной памяти и уменьшение выраженности симптомов депрессии
S.E. Borst и соавт., 2014 [79]	60 мужчин с гипогонадизмом	70,8	РКИ	Т-энантат (125 мг/нед)	12 мес	Небольшое снижение симптомов депрессии и улучшение зрительно-пространственного познания
L.A. Young и соавт., 2010 [80]	26 молодых мужчин; 62 пожилых мужчины	25–35 60–80	РКИ	Агонист ГнРГ, Т-гель 75 и 100 мг	6 нед	Т улучшал пространственное познание, в то время как эстрадиол коррелировал со снижением памяти
M.H. Emmelot-Vonk и соавт., 2008 [81]	237 здоровых мужчин с низким уровнем Т	60–80	РКИ	Т-ундеканат 80 мг	6 мес	Когнитивные функции и минеральная плотность костной ткани не изменились
C. Vaughan и соавт., 2007 [82]	65 здоровых мужчин	-	РКИ	200 мг Т каждые 2 недели + 5 мг финастерид в день (Т + F) или плацебо	36 мес	Клинически значимого эффекта на когнитивные функции не выявлено
P.M. Maki и соавт., 2007 [83]	15 здоровых мужчин	66–87	РКИ	Т-энантат (200 мг каждые 2 недели)	3 мес	Снижение вербальной памяти
M.M. Cherrier и соавт., 2007 [84]	57 здоровых мужчин	67±11	РКИ	Т-энантат 50, 100 или 300 мг/нед	6 нед	Существенных изменений памяти не выявлено
P.H. Lu и соавт., 2006 [85]	16 мужчин с БА легкой степени	-	РКИ	Т-гель (75 мг)	24 нед	Улучшение качества жизни у пациентов с БА. Т оказывал минимальное влияние на познание
M.T. Haren и соавт., 2005 [86]	76 здоровых мужчин	60	РКИ	Т-ундеканат 80 мг два раза в день	12 мес	Не выявлено влияния на визуально-пространственные тесты, шкалы настроения и качество жизни
A.M. Kenny и соавт., 2004 [87]	11 мужчин со снижением когнитивных функций	80±5	РКИ	200 мг Т каждые 3 недели	12 нед	Нет существенных изменений в поведении и когнитивных функций
R.S. Tan и соавт., 2003 [88]	36 мужчин с БА; 10 гипогонадных мужчин	-	РКИ	Внутримышечный Т 200 мг каждые 2 недели	12 мес	Отмечено значительное улучшение показателей ADAS-cog, CDT и MMSE у пациентов, получавших лечение
D.B. O'Connor и соавт., 2001 [89]	30 здоровых мужчин и 7 гипогонадных	-	РКИ	200 мг Т-энантата ежедневно	8 недель	Повышенный уровень Т оказывает дифференциальное влияние на когнитивные функции, подавляя пространственное мышление при одновременном улучшении речи
M.M. Cherrier и соавт., 2001 [90]	25 здоровых мужчин	-	РКИ	Т-энантат 100 мг в неделю	6 нед	Кратковременное введение Т улучшает когнитивные функции

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Т — тестостерон; ЛКР — легкие когнитивные расстройства; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ADAS-cog (Alzheimer disease assessment scale-cognitive) — когнитивная шкала оценки болезни Альцгеймера; MMSE (Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса; CDT (Clock Drawing Test) — тест «Рисование часов».

результаты у 61-летних мужчин при трансдермальном введении Т [77]. М.Н. Emmelot-Vonk и соавт. исследовали здоровых мужчин через 6 и 36 недель перорального приема 80 мг Т ундеcanoата и не отметили какого-либо улучшения когнитивных функций [81]. М.М. Cherrier и соавт. при оценке небольшой группы мужчин с гипогонадизмом обнаружили лишь умеренное улучшение вербальной памяти.

Т-терапия включает в себя широкий диапазон доз, варьирующихся от пути введения: трансдермальный (гель 7,5 г 1%), пероральный (80 мг/сут) и внутримышечный (200 мг/нед). Все это находит отражение в результатах исследований.

Р.М. Maki и соавт. обнаружили, что Т-энантат (при приеме 200 мг каждые 2 нед) снижает вербальную память у мужчин [83]. Однако число пациентов в данном исследовании было ограничено (15 испытуемых), что говорит о низкой достоверности его результатов. Различные систематические обзоры показали, что низкий уровень Т в плазме крови может коррелировать со снижением когнитивных функций у здоровых и гипогонадных мужчин [91–93].

G. Verile и соавт. исследовали 427 мужчин с когнитивными нарушениями и обнаружили, что концентрации ЛГ и свободного Т имеют обратную корреляцию с уровнем бета-амилоида плазмы крови, а также с отложением амилоида в головном мозге [94]. Посмертный гистопатологический анализ ткани головного мозга у женщин в постменопаузе не выявил изменений в уровнях андрогенов и эстрогенов. Напротив, у женщин с БА уровни эстрогенов и андрогенов были низкими, вне зависимости от возраста пациенток. В головном мозге мужчин возраст имеет корреляцию со снижением уровня андрогенов и эстрогенов. У людей с прогрессирующей БА уровни Т, но не эстрогена, в головном мозге были значительно снижены [95]. Примечательно, что у пациентов с потерей памяти уровень бета-амилоида коррелировал с общим и свободным уровнями Т [96].

ОБСУЖДЕНИЕ

На животных моделях было продемонстрировано явное влияние Т на снижение отложения бета-амилоида в головном мозге и риска развития БА соответственно. Однако результаты клинических исследований являются противоречивыми.

Большинство исследований показали, что АДТ у пациентов с РПЖ снижает когнитивные функции и увеличивает риск развития болезни Паркинсона. Однако не все методы АДТ имеют одинаковый эффект. Антиандрогенные препараты имеют наиболее выраженный отрицательный эффект, в то время как агонисты ГнРГ, по-видимому, имеют меньшую вовлеченность в процесс ухудшения когнитивных функций. Онкоурологи должны учитывать это клинический аспект при выборе начальной тактики лечения.

Многие клинические исследования показали, что субъекты с низким уровнем андрогенов подвергаются более высокому риску снижения когнитивных функций [97], потери памяти, дефицита внимания и двигательной функции при рассеянном склерозе [97–99] и БА [85]. Прогрессирующее снижение сывороточного уровня

ЛГ и Т на ранней доклинической стадии может считаться прогностическим признаком БА [94]. Большинство исследований отражают, что физиологическая концентрация Т в плазме необходима для поддержания нормальной функции головного мозга, а его снижение предрасполагает к развитию деменции и БА, свободный Т, в свою очередь, может приводить к снижению когнитивных функций и повышенному риску БА [100]. Наиболее значимые когортные исследования показали, что проведение АДТ у мужчин с РПЖ коррелировало с более высокой заболеваемостью БА [47–50, 54]. Методика выполнения АДТ имеет важное значение, т.к. оказывает различное клиническое воздействие. Можно предположить, что андрогены играют защитную роль в поддержании структурной и функциональной целостности нейронов. Нейропротекторный эффект Т осуществляется на клеточном уровне за счет повышения функциональной активности митохондрий и улучшения клеточной биоэнергетики [22]. Экспрессия АР, ЭР и ароматазы заметно снижается у мужчин с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа, однако заместительная Т терапия полностью устраняет эти дефициты [101].

Тем не менее, эффекты от введения Т пациентам с БА противоречивы. Учитывая значительные расхождения в результатах различных исследований важно обеспечить более глубокое понимание методологических различий между ними. Один из наиболее критических аспектов в методологии представлен дозой введения Т и приверженностью к терапии. Приверженность необходима для поддержания стабильного уровня гормона в плазме.

Плазменный уровень свободного Т и 17β-эстрадиола необходим для оценки эффекта терапии. После введения Т важно определить его метаболиты (17β-эстрадиол, ДГТ), т.к. они участвуют в поддержании функционирования нейронов. Даже если пациенты получают одинаковую Т-терапию, у них может наблюдаться различный клинический эффект из-за различной абсорбции и метаболизма Т (рис. 1).

В большинстве исследований эффекты от введения Т оценивались у здоровых и гипогонадных мужчин, и только в нескольких оценивалось влияние на пациентов с БА [85, 102]. По результатам обоих исследований было выявлено клиническое улучшение.

Помимо Т, в качестве нейрорегенерационной терапии могут использоваться другие андрогены (оксандролон, станозолол, нандролон и т.д.), а также селективные модуляторы андрогенных рецепторов, которые оказывают нейропротекторное действие при БА [103], но требуют проведения дополнительных исследований.

Отсутствие корреляции между Т и БА в некоторых исследованиях может объясняться обратными этиологическими механизмами, статистическими ошибками, а также ненадлежащим учетом факторов индивидуальности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя между исследованиями существует некоторое клиническое несоответствие, андрогены оказывают значительное влияние на функцию головного мозга и полезны для пациентов с БА. Низкие уровни циркулирующих андрогенов следует рассматривать как

существенный фактор риска развития БА и потери памяти. При сниженном уровне Т в плазме мужчин его введение способствует повышению когнитивной работоспособности и памяти, лечение следует начинать на ранней стадии заболевания. У мужчин и женщин с БА андрогены улучшают психическое состояние и замедляют прогрессирование заболевания, оказывая протективное действие.

В будущем необходимо проведение исследований на большой популяции с учетом факторов индивидуальности и более конкретным подходом к оценке когнитивных функций и причинной-следственной связи введения Т при БА.

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; Хабибуллина Р.Х. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Хайдарова Р.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Стыценко Е.С. — анализ данных, написание статьи; Философова В.И. — интерпретация результатов, написание статьи; Нуриахметова И.И. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Хисамеева Э.М. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Важоров Г.С. — анализ данных, редактирование статьи; Хайбуллин Ф.Р. — получение данных, редактирование статьи; Иванова Е.А. — интерпретация результатов; Горбатова К.В. — написание и редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию 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. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-344. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0909142>
2. Tobore TO. On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Theoretical Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;68(2):417-437. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-181052>
3. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
4. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2014;82(4):756-771. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
5. Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):736-743. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.736>
6. Yao PL, Zhuo S, Mei H, et al. Androgen alleviates neurotoxicity of β -amyloid peptide (A β) by promoting microglial clearance of A β and inhibiting microglial inflammatory response to A β . *CNS Neurosci Ther*. 2017;23(11):855-865. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12757>
7. Huo DS, Sun JF, Zhang B, et al. Protective effects of testosterone on cognitive dysfunction in Alzheimer's disease model rats induced by oligomeric beta amyloid peptide 1-42. *J Toxicol Environ Health A*. 2016;79(19):856-863. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1193114>
8. Yan XS, Yang ZJ, Jia JX, et al. Protective mechanism of testosterone on cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2019;14(4):649-657. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245477>
9. Lau CF, Ho YS, Hung CH, et al. Protective effects of testosterone on presynaptic terminals against oligomeric β -amyloid peptide in primary culture of hippocampal neurons. *Biomed Res Int*. 2014;2014(4):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/103906>
10. Jia JX, Cui CL, Yan XS, et al. Effects of testosterone on synaptic plasticity mediated by androgen receptors in male SAMP8 mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2016;79(19):849-855. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1193113>
11. Grimm A, Schmitt K, Lang UE, et al. Improvement of neuronal bioenergetics by neurosteroids: implications for age-related neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(12 Pt A):2427-2438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.013>
12. Pintana H, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metab Brain Dis*. 2015;30(4):853-876. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9655-3>
13. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, et al. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One*. 2012;7(1):e29598. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029598>
14. Jian-xin J, Cheng-li C, Song W, et al. Effects of Testosterone Treatment on Synaptic Plasticity and Behavior in Senescence Accelerated Mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2015;78(21-22):1311-20. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1085839>
15. Lv W, Du N, Liu Y, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2679-2684. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9315-y>
16. Lee JH, Byun MS, Yi D, et al. Sex-specific association of sex hormones and gonadotropins, with brain amyloid and hippocampal neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2017;58(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.005>
17. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, et al. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(8):1071-1081. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2003.11.002>
18. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*. 1990;294(1):76-95. doi: <https://doi.org/10.1002/cne.902940107>
19. Goodenough S, Engert S, Behl C. Testosterone stimulates rapid secretory amyloid precursor protein release from rat hypothalamic cells via the activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Neurosci Lett*. 2000;296(1):49-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01622-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01622-0)
20. Wang L, Pei JH, Jia JX, et al. Inhibition of oxidative stress by testosterone improves synaptic plasticity in senescence accelerated mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2019;82(20):1061-1068. doi: <https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1683988>
21. McAllister C, Long J, Bowers A, et al. Genetic targeting aromatase in male amyloid precursor protein transgenic mice down-regulates beta-secretase (BACE1) and prevents Alzheimer-like pathology and cognitive impairment. *J Neurosci*. 2010;30(21):7326-7334. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1180-10.2010>
22. Grimm A, Biliouris EE, Lang UE, et al. Sex hormone-related neurosteroids differentially rescue bioenergetic deficits induced by amyloid- β or hyperphosphorylated tau protein. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):201-215. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1988-x>
23. Michele F, Luchetti S, Bernardi G, et al. Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(2):132-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.03.001>
24. Zhang Y, Champagne N, Beitel LK, et al. Estrogen and androgen protection of human neurons against intracellular amyloid beta1-42 toxicity through heat shock protein 70. *J Neurosci*. 2004;24(23):5315-5321. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0913-04.2004>
25. Frye CA, Edinger KL, Lephart ED, Walf AA. 3 α -androstane-20-one, but not testosterone, attenuates age-related decrements in cognitive, anxiety, and depressive behavior of male rats. *Front Aging Neurosci*. 2010;58(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00015>

26. Adams MM, Morrison JH, Gore AC. N-methyl-D-aspartate receptor mRNA levels change during reproductive senescence in the hippocampus of female rats. *Exp Neurol*. 2001;170(1):171-9. doi: <https://doi.org/10.1006/exnr.2001.7687>
27. Sahab-Negah S, Hajali V, Moradi HR, Gorji A. The Impact of Estradiol on Neurogenesis and Cognitive Functions in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(3):283-299. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00733-0>
28. Qin Y, An D, Xu W, et al. Estradiol Replacement at the Critical Period Protects Hippocampal Neural Stem Cells to Improve Cognition in APP/PS1 Mice. *Front Aging Neurosci*. 2020;12(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00240>
29. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847-3853. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>
30. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2832-2838. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6740>
31. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis—some new perspectives. *Endocrinology*. 2001;142(11):4589-4594. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.142.11.8547>
32. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348(9025):429-432. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03356-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03356-9)
33. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. 2002;288(17):2123-2129. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2123>
34. Song Y, Li S, Li X, et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2020;14(4):34-40. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00157>
35. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. *Neurology*. 2017;88(11):1062-1068. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003696>
36. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*. 2017;98(4):7-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.002>
37. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019;98(4):l665. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l665>
38. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2651>
39. Tolppanen AM, Tihiainen M, Taipale H, et al. Systemic Estrogen Use and Discontinuation After Alzheimer's Disease Diagnosis in Finland 2005-2012: A Nationwide Exposure-Matched Cohort Study. *Drugs Aging*. 2018; 35(11):985-992. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0591-x>
40. Gillies GE, McArthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol Rev*. 2010;62(2):155-198. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.109.002071>
41. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013;19(3):197-209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.12.007>
42. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
43. Albertazzi P, Natale V, Barbolini C, et al. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2000;36(3):223-239. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00147-x](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00147-x)
44. Genazzani AR, Pluchino N, Bernardi F, et al. Beneficial effect of tibolone on mood, cognition, well-being, and sexuality in menopausal women. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):299-307. doi: <https://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.299>
45. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Tibolone reverses the cognitive effects caused by leuprolide acetate administration, improving mood and quality of life in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2008;90(1):165-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.061>
46. Correia SC, Santos RX, Cardoso S, et al. Effects of estrogen in the brain: is it a neuroprotective agent in Alzheimer's disease? *Curr Aging Sci*. 2010;3(2):113-126. doi: <https://doi.org/10.2174/1874609811003020113>
47. Hong J-H, Huang C-Y, Chang C-H, et al. Different androgen deprivation therapies might have a differential impact on cognition - An analysis from a population-based study using time-dependent exposure model. *Cancer Epidemiol*. 2020;64(4):101657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101657>
48. Huang WK, Liu CH, Pang ST, et al. Type of Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia Among Patients With Prostate Cancer in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2015189. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15189>
49. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy Use and Diagnosis of Dementia in Men With Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):e196562. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6562>
50. Krasnova A, Epstein M, Marchese M, et al. Risk of dementia following androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(3):410-418. doi: <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0189-3>
51. Jarzowski P, Brzozczyk B, Popielek A, et al. Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15(4):819-829. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S200501>
52. Robinson D, Garmo H, Van Hemelrijck M, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and risk of dementia. *BJU Int*. 2019;124(1):87-92. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14666>
53. Tae BS, Jeon BJ, Shin SH, et al. Correlation of Androgen Deprivation Therapy with Cognitive Dysfunction in Patients with Prostate Cancer: A Nationwide Population-Based Study Using the National Health Insurance Service Database. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):593-602. doi: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.119>
54. Nguyen C, Lairson DR, Swartz MD, Du XL. Risks of Major Long-Term Side Effects Associated with Androgen-Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer. *Pharmacotherapy*. 2018;38(10):999-1009. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.2168>
55. Marzouk S, Naglie G, Tomlinson G, et al. Impact of Androgen Deprivation Therapy on Self-Reported Cognitive Function in Men with Prostate Cancer. *J Urol*. 2018;200(2):327-334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.073>
56. Deka R, Simpson DR, Bryant AK, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Dementia in Men With Prostate Cancer Who Receive Definitive Radiation Therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1616-1617. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4423>
57. Baik SH, Kury FSP, McDonald CJ. Risk of Alzheimer's Disease Among Senior Medicare Beneficiaries Treated with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3401-3409. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6109>
58. Alibhai SM, Timilshina N, Duff-Canning S, et al. Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(2):237-244. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.30320>
59. Kao LT, Lin HC, Chung SD, Huang CY. No increased risk of dementia in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 5-year follow-up study. *Asian J Androl*. 2017;19(4):414-417. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.179528>
60. Gunlusoy B, Ceylan Y, Koskderelioglu A, et al. Cognitive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer. *Urology*. 2017;103(4):167-172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2016.12.060>
61. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3662>

62. Khosrow-Khavar F, Rej S, Yin H, et al. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Dementia in Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):201-207. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6203>
63. Wu LM, Tanenbaum ML, Dijkers MPJM, et al. Cognitive and neurobehavioral symptoms in patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy or observation: A mixed methods study. *Soc Sci Med*. 2016;156(4):80-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.03.016>
64. Chung SD, Lin HC, Tsai MC, et al. Androgen deprivation therapy did not increase the risk of Alzheimer's and Parkinson's disease in patients with prostate cancer. *Andrology*. 2016;4(3):481-485. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12187>
65. Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):566-571. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6266>
66. Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2021-2027. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.1963>
67. Gandy S, Almeida OP, Fonte J, et al. Chemical andropause and amyloid-beta peptide. *JAMA*. 2001;285(17):2195-2196. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2195-a>
68. Sun M, Cole AP, Hanna N, et al. Cognitive Impairment in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2018;199(6):1417-1425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.136>
69. Siebert AL, Lapping-Carr L, Morgans AK. Neuropsychiatric Impact of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *Eur Urol Focus*. 2020;6(6):1170-1179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.014>
70. Nead KT, Sinha S, Nguyen PL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(3):259-264. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.10>
71. Caruso A, Nicoletti F, Mango D, et al. Stress as risk factor for Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*. 2018;132:130-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.017>
72. Tran TT, Srivareerat M, Alkadhi KA. Chronic psychosocial stress triggers cognitive impairment in a novel at-risk model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2010;37(3):756-763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.12.016>
73. McHugh DJ, Root JC, Nelson CJ, Morris MJ. Androgen-deprivation therapy, dementia, and cognitive dysfunction in men with prostate cancer: How much smoke and how much fire? *Cancer*. 2018;124(7):1326-1334. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.31153>
74. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. *JAMA*. 2017;317(7):717-727. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21044>
75. Wahjoepramono EJ, Asih PR, Aniyanti V, et al. The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(3):337-343. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527315666151110125704>
76. Huang G, Wharton W, Bhasin S, et al. Effects of long-term testosterone administration on cognition in older men with low or low-to-normal testosterone concentrations: a prespecified secondary analysis of data from the randomised, double-blind, placebo-controlled TEAAM trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(8):657-665. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30102-4)
77. Asih PR, Wahjoepramono EJ, Aniyanti V, et al. Testosterone replacement therapy in older male subjective memory complainers: double-blind randomized crossover placebo-controlled clinical trial of physiological assessment and safety. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(5):576-586. doi: <https://doi.org/10.2174/1871527314666150429112112>
78. Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, et al. Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015;30(4):421-430. doi: <https://doi.org/10.1177/1533317514556874>
79. Borst S, Yarrow J, Conover C, et al. Cognitive effects of testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men. *Clin Interv Aging*. 2014;156(4):1327. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S61760>
80. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, et al. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):280-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009.1346>
81. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(1):39-52. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2007.51>
82. Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL. Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl*. 2007;28(6):875-882. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.002931>
83. Maki PM, Ernst M, London ED, et al. Intramuscular testosterone treatment in elderly men: evidence of memory decline and altered brain function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4107-4114. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006.1805>
84. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, et al. Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(1):72-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.10.008>
85. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, et al. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. *Arch Neurol*. 2006;63(2):177-185. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.nct50002>
86. Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, et al. Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas*. 2005;50(2):124-133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.05.002>
87. Kenny AM, Fabregas G, Song C, et al. Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(1):75-78. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/59.1.m75>
88. Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*. 2003;6(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1080/tam.6.1.13.17>
89. O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC. Activational effects of testosterone on cognitive function in men. *Neuropsychologia*. 2001;39(13):1385-1394. doi: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00067-7)
90. Cherrier MM, Asthana S, Plymante S, et al. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*. 2001;57(1):80-88. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.57.1.80>
91. Mohamad NV, Ima-Nirwana S, Chin KY. A Review on the Effects of Testosterone Supplementation in Hypogonadal Men with Cognitive Impairment. *Curr Drug Targets*. 2018;19(8):898-906. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450118666170913162739>
92. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):773-781. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02306>
93. Hua JT, Hildreth KL, Pelak VS. Effects of Testosterone Therapy on Cognitive Function in Aging: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol*. 2016;29(3):122-138. doi: <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000104>
94. Verdile G, Laws SM, Henley D, et al. AIBL Research Group. Associations between gonadotropins, testosterone and β amyloid in men at risk of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):69-75. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.147>
95. Rosario ER, Chang L, Head EH, et al. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(4):604-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.008>
96. Gillett MJ, Martins RN, Clarnette RM, et al. Relationship between testosterone, sex hormone binding globulin and plasma amyloid beta peptide 40 in older men with subjective memory loss or dementia. *J Alzheimers Dis*. 2003;5(4):267-269. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2003-5401>
97. Cai Z, Li H. An Updated Review: Androgens and Cognitive Impairment in Older Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586909>
98. Bove R, Musallam A, Healy BC, et al. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1584-1592. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458514527864>

99. Cheung YT, Chemaitilly W, Mulrooney DA, et al. Association between dehydroepiandrosterone-sulfate and attention in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with only chemotherapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;76(1):114-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.014>
100. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Smith AD. Low free testosterone is an independent risk factor for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1633-1639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.06.019>
101. Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):277-283. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0673>
102. Preece P, Virley DJ, Costandi M, et al. Amyloid precursor protein mRNA levels in Alzheimer's disease brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004;122(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2003.08.022>
103. Jayaraman A, Christensen A, Moser VA, et al. Selective androgen receptor modulator RAD140 is neuroprotective in cultured neurons and kainate-lesioned male rats. *Endocrinology*. 2014;155(4):1398-1406. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1725>

Рукопись получена: 06.06.2022. Одобрена к публикации: 24.06.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Хайдарова Регина Рузилевна [Regina R. Khaidarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4083-1194>; SPIN-код: 3132-0853; e-mail: khrr.regina@mail.ru

Хабибуллина Рената Хайдаровна [Renata H. Khabibullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7608-404X>; SPIN-код: 4556-5531; e-mail: samurai6996@inbox.ru

Стыценко Елена Сергеевна [Elena S. Stytsenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6830-7127>; SPIN-код: 3337-4554; e-mail: stytsenko.elena99@yandex.ru

Философова Виктория Игоревна [Victoria I. Filosofova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5086-4702>; SPIN-код: 5328-3421; e-mail: vikakuzikova@gmail.com

Нуриахметова Ирина Расулевна [Irina R. Nuriakhmetova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6485-3975>; SPIN-код: 3457-3251; e-mail: irina18061999@yandex.ru

Хисамеева Эльза Маратовна [Elza M. Hisameeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6479-5944>; SPIN-код: 5744-4230; e-mail: elza.khisameeva@mail.ru

Важоров Георгий Сергеевич [Georgiy S. Vazhorov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2192-4400>; SPIN-код: 4053-4133; e-mail: vazorovgeorgij@gmail.com

Хайбуллин Фархат Раилевич [Farkhat R. Khaibullin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-494X>; SPIN-код: 5742-4371; e-mail: tigerfoxa@mail.ru

Иванова Елизавета Андреевна [Elizaveta A. Ivanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6062-485X>; SPIN-код: 5834-8501; e-mail: Liza.liza225@yandex.ru

Горбатова Кристина Валерьевна [Kristina V. Gorbatoва]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4800-8242>; SPIN-код: 4532-5343; e-mail: kristina.gorbatova.99@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов К.О., Хайдарова Р.Р., Хабибуллина Р.Х., Стыценко Е.С., Философова В.И., Нуриахметова И.Р., Хисамеева Э.М., Важоров Г.С., Хайбуллин Ф.Р., Иванова Е.А., Горбатова К.В. Тестостерон и болезнь Альцгеймера // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 97-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13136>

TO CITE THIS ARTICLE:

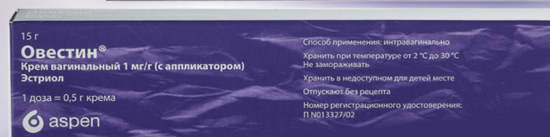
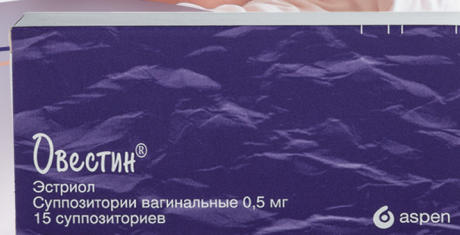
Kuznetsov KO, Khaidarova RR, Khabibullina RH, Stytsenko ES, Filosofova VI, Nuriakhmetova IR, Hisameeva EM, Vazhorov GS, Khaibullin FR, Ivanova EI, Gorbatoва KV. Testosterone and Alzheimer's disease. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):97-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13136>

Овестин

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ ЭСТРИОЛ 0,5 МГ
для купирования симптомов ГУМС
с положительным влиянием
на урогенитальный тракт¹

45+

для женщин
в постменопаузе



ОДИН РАЗ НА НОЧЬ

- ✓ **ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ СИМПТОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ:** • сухости • жжения • недержания мочи • диспареунии
- ✓ **СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ:** • эпителия • нормальной микрофлоры • физиологического pH влагалищной среды¹
- ✓ **ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ** при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом
- ✓ **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ** ✓ **МНОГООБРАЗИЕ ФОРМ**

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (интравагинально)

2-4 НЕДЕЛИ

ДЛИТЕЛЬНО

1 суппозиторий / 0,5 г крема **ежедневно**

1 суппозиторий / 0,5 г крема **2 раза в неделю**

1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ: Овестин, крем вагинальный, 1 мг/г / Овестин, суппозитории вагинальные, 0,5 мг. **Международное непатентованное название:** эстриол. **Состав:** 1 г крема вагинального содержит 1 мг эстриола; один суппозиторий вагинальный содержит 0,5 мг эстриола. **Показания к применению.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе; пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом. **Способ применения и дозы.** Лечение атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе: 1 аппликация крема (аппликатор, заполненный до кольцевой отметки, содержит 0,5 г крема, что соответствует 0,5 мг эстриола) или 1 суппозиторий в сутки в течение первых недель (максимум 4 недели) с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на динамике симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. одно введение крема или один суппозиторий два раза в неделю). Пред- и послеоперационная терапия женщин в постменопаузальном периоде при проведении хирургического вмешательства влагалищным доступом: 1 аппликация или 1 суппозиторий в сутки в течение 2 недель перед операцией; 2 аппликации или 1 суппозиторий два раза в неделю в течение 2 недель после операции. **Противопоказания:** гиперчувствительность к эстриолу и/или к любому из вспомогательных веществ препарата; диагностированный, в анамнезе или подозрительный рак молочной железы (РМЖ); диагностированные эстрогенозависимые опухоли или подозрение на них (например, рак эндометрия); кровотечение из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; наличие венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии); подтвержденные тромбофилические нарушения (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III и т.д.); артериальный тромбоз или тромбоэмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения, или преходящие состояния (в том числе транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе; заболевание печени в острой стадии или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме; порфирия; беременность и период грудного вскармливания. **Побочное действие:** Неприятный запах и раздражение в месте введения, болезненность молочных желез, боль в груди, ациклические кровянистые выделения, выделения из шейки матки, задержка жидкости, тошнота. Другие нежелательные реакции см. Инструкцию по медицинскому применению препарата. **С осторожностью:** если присутствуют или отмечались ранее следующие заболевания или состояния: лейомиома (фибромиома матки), эндометриоз, факторы риска развития тромбозов и тромбоэмболий, факторы риска эстрогенозависимых опухолей, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперплазия эндометрия в анамнезе, семейная гиперлипотриемия и др. (см. Инструкцию по медицинскому применению препарата). **Условия отпуска из аптеки:** По рецепту. **Регистрационное удостоверение:** Овестин крем - П N013327/02; Овестин суппозитории - П N013327/01. **Владелец регистрационных удостоверений:** Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Исландия. **Претензии направлять по адресу:** ООО «Аспен Хэлс», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д.6, стр.2, тел. +7 (495) 969-20-51. **За дополнительной медицинской информацией обращаться по адресу:** aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk или по телефону +7 (495) 108-02-40. Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен. ©2022 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены. www.aspenpharma.com

123112 Москва, Пресненская наб. 6, стр. 2, эт. 49, пом. 4912-4913

Тел.: +7 (495) 969-20-51. факс: +7 (495) 969-20-53, www.aspenpharma.com, www.aspenpharma.eu



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RU-ESA-08-22-00002

реклама