

TOM 68 N°6 2022
2022 VOL. 68 ISS. 6

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 68, №6

Ноябрь-Декабрь

2022

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 22.11.2022 г.
Подписано в печать 31.12.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

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

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	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 – Council of science editors
EASE – European Association of Science Editors
See journal's code of conduct:
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

Problems of Endocrinology

Vol. 68 Issue 6 November-December 2022

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Румянцев П.О. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ КОНСИЛИУМЫ И ТЕРАНОСТИКА	5	Rumyantsev P.O. MOLECULAR TUMOR BOARD AND THERANOSTICS
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Л.А. Суплотова, О.Б. Макарова, Е.А. Трошина НЕОНАТАЛЬНЫЙ ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН — ИНДИКАТОР МОНИТОРИНГА ТЯЖЕСТИ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА. ЧТО СЧИТАТЬ «ТОЧКОЙ ОТСЕЧЕНИЯ»?	12	Suplotova L.A., Makarova O.B., Troshina E.A. NEONATAL THYROTROPIN — INDICATOR OF MONITORING OF IODINE DEFICIENCY SEVERITY. WHAT'S LEVEL IS CONSIDERED A «CUTOFF POINT»?
Д.М. Бузанаков, И.В. Слепцов, А.А. Семенов, Р.А. Черников, К.Ю. Новокшенов, Ю.В. Карелина, Н.И. Тимофеева, Л.Г. Яневская, Т.А. Джуматов МЕСТО ДВУСТОРОННЕЙ РЕВИЗИИ ШЕИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА	22	Buzanakov D.M., Sleptsov I.V., Semenov A.A., Chernikov R.A., Novokshonov K.Y., Karelina Y.V., Timofeeva N.I., Yanevskaya L.G., Dzhumatov T.A. ROLE OF PREOPERATIVE VISUALIZATION IN THE CHOICE OF SURGERY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM
О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, М.Ю. Пикунов, А.А. Маркович, Л.К. Дзеранова, Е.И. Марова, Н.С. Кузнецов, В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ	30	Golounina O.O., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Pikunov M.Y., Markovich A.A., Dzeranova L.K., Marova E.I., Kuznetsov N.S., Fadeev V.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. SURVIVAL PREDICTORS IN PATIENTS WITH ECTOPIC ACTH SYNDROME
А.А. Рыбакова, Н.М. Платонова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, А.Р. Елфимова, Е.А. Трошина РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ	43	Rybakova A.A., Platonova N.M., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Elfimova A.R., Troshina E.A. REFERENCE INTERVALS OF THYROID-STIMULATING HORMONE IN PREGNANT WOMEN LIVING IN THE CENTRAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION
Р.М. Гусейнова, А.А. Просвирнина, М.О. Корчагина, А.А. Трухин, М.С. Шеремета ТИРЕОТОКСИКОЗ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА: ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ	49	Guseinova R.M., Prosvirnina A.A., Korchagina M.O., Trukhin A.A., Sheremeta M.S. THYROTOXICOSIS IN A PATIENT WITH TURNER SYNDROME: RADIOACTIVE IODINE THERAPY
А.С. Матюшкина, А.М. Горбачева, А.В. Ткачук, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева СЛУЧАЙ КЛИНИЧЕСКИ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА, АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ	59	Matyushkina A.S., Gorbacheva A.M., Tkachuk A.V., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. CASE OF CLINICALLY AGGRESSIVE COURSE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
А.С. Луценко, Ж.Е. Белая, Е.Г. Пржиялковская, А.М. Лапшина, А.Г. Никитин, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, А.Ю. Григорьев, Г.А. Мельниченко ОЦЕНКА КРАТКОСРОЧНОЙ И ДОЛГОСРОЧНОЙ РЕМИССИИ АКРОМЕГАЛИИ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ	67	Lutsenko A.S., Belaya Z.E., Przhiyalkovskaya E.G., Lapshina A.M., Nikitin A.G., Azizyan V.N., Ivaschenko O.V., Grigoriev A.Y., Melnichenko G.A. SHORT-TERM AND LONG-TERM REMISSION AFTER ENDOSCOPIC TRANSNASAL ADENOMECTOMY IN PATIENTS WITH ACROMEGALY
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ		ONCOENDOCRINOLOGY
А.В. Ткачук, Д.Г. Бельцевич, Э.Э. Порубаева, Л.С. Урусова МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИТОТАНОМ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ	76	Tkachuk A.V., Beltsevich D.G., Porubayeva E.E., Urusova L.S. MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF THE EFFICACY OF MITOTANE THERAPY IN ADRENOCORTICAL CANCER

БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ

BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES

А.Г. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Г.Г. Галстян, Т.И. Батлук,
Р.А. Башкинов, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.О. Конради,
Ю.М. Лопатин, и соавт.

**ВЛИЯНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА ОСТРЫЙ ПЕРИОД
COVID-19 И РИСКИ, ФОРМИРУЮЩИЕСЯ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА
ПОСЛЕ ВЫПИСКИ. НАХОДКИ СУБАНАЛИЗА РЕГИСТРОВ
АКТИВ И АКТИВ 2**

89

Arutyunov A.G., Tarlovskaya E.I., Galstyan G.R., Batluk T.I.,
Bashkinov R.A., Arutyunov G.P., Belenkov Y.N., Konradi A.O.,
Lopatin Y.M., et al.

**THE IMPACT OF BMI ON THE COURSE OF THE ACUTE
SARS-COV-2 INFECTION AND THE RISKS THAT EMERGE
DURING THE FIRST YEAR AFTER THE HOSPITAL DISCHARGE.
SUBANALYSIS EVIDENCE OF THE AKTIV AND AKTIV 2
REGISTRIES**

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Э.А. Янар, Н.В. Маказан, В.А. Иоутси, М.А. Карева,
О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

**ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ**

110

Yanar E.A., Makazan N.V., Ioutsy V.A., Kareva M.A.,
Bezlepkin O.B., Peterkova V.A.

**STEROID PROFILING CHARACTERISTICS IN PEDIATRIC
ADRENAL DISEASES**

А.В. Витебская, Е.С. Бугакова, Е.А. Писарева, Ю.В. Тихонович
**ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫМИ
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АНЕМИЯМИ**

121

Vitebskaya A.V., Bugakova E.S., Pisareva E.A., Tikhonovich Y.V.
**ENDOCRINE DISORDERS IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-
DEPENDENT HEREDITARY ANEMIAS**

О.В. Васюкова, П.Л. Окороков, О.Б. Безлепкина
**СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ
У ДЕТЕЙ**

131

Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Bezlepkin O.B.
**MODERN STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF
CHILDHOOD OBESITY**

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY

М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева, А.Ф. Субханкулова,
П.А. Хусиева

**КОНТРАЦЕПЦИЯ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ
И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

137

Shaydullina M.R., Valeeva F.V., Soubchankoulova A.F.,
Khusieva P.A.

**CONTRACEPTION IN ADOLESCENTS WITH OBESITY
AND DIABETES MELLITUS**

А.У. Хамадьянова, К.О. Кузнецов, Э.И. Гайфуллина,
Д.А. Каландин, Р.Р. Хамидуллина, И.Ф. Халитова, Р.М. Фаизов,
Н.О. Камалетдинова, Б.Ф. Асланова, А.Г. Накиева,
Л.Э. Бурангулова, Г.О. Гайсина

146

**АНДРОГЕНЫ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА:
РОЛЬ У ЧЕЛОВЕКА И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Hamadyanova A.U., Kuznetsov K.O., Gaifullina E.I.,
Kalandin D.A., Khamidullina R.R., Khalitova I.F., Faizov R.M.,
Kamaletdinova N.O., Aslanova B.F., Nakieva A.G.,
Burangulova L.E., Gaisina G.O.

**ANDROGENS AND PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE
IN HUMANS AND IN EXPERIMENT**

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева

**РОЛЬ ЭСТРИОЛА В ЛЕЧЕНИИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА
В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

157

Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V.
**THE ROLE OF ESTRIOL IN THE TREATMENT OF
ATROPHY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE LOWER
GENITOURINARY TRACT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

SHORT

Е.А. Трошина, Л.А. Суплотова, Т.Л. Каронова, Ф.Х. Дзгоева,
О.В. Васюкова, О.В. Ремизов, И.Б. Туаева, Е.Л. Хадарцева,
Л.А. Руюткина, З.Р. Гусова, Е.В. Екушева, Н.Г. Мокрышева

**РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО
ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ. КАК ДОСТИЧЬ ЗДОРОВОГО
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БАЛАНСА»**

164

Troshina E.A., Suplotova L.A., Karonova T.L., Dzgoyeva F.K.,
Vasyukova O.V., Remizov O.V., Tuaeveva I.B., Khadartseva E.L.,
Ruyatkina L.A., Gusova Z.R., Ekusheva E.V., Mokrysheva N.G.

**RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE INTERDISCIPLINARY
EXPERT COUNCIL "PREVENTION AND TREATMENT OF
OBESITY. HOW TO ACHIEVE A HEALTHY METABOLIC
BALANCE**

НЕКРОЛОГ

OBITUARY

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ МАЙОРОВА АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА

168

IN BLESSED MEMORY OF ALEXANDER Y. MAYOROV

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ КОНСИЛИУМЫ И ТЕРАНОСТИКА

© Румянцев П.О.

Группа клиник Мой Медицинский Центр, Санкт-Петербург

Клиническая онкология сегодня проходит период беспрецедентных изменений. Таргетная терапия, а в последующем иммунотерапия, революционизировали клиническое течение и исход заболевания у многих пациентов с солидными злокачественными новообразованиями (ЗНО). Клиническая онкология неотделима от молекулярной онкологии, развитие которых взаимосвязано. Молекулярно-обоснованный выбор наиболее прецизионной, эффективной и наименее токсичной схемы противоопухолевой терапии является крайне актуальной клинической задачей, особенно при жизнеугрожающих и резистентных к иным видам лечения случаям ЗНО. Современные технологии геномных и постгеномных исследований, а также методы молекулярной визуализации (позитронная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ и ОФЭКТ)) позволяют не только оценивать метаболический и рецепторный статус очагов опухоли, но и подбирать как ключ к замку оптимальную терапевтическую тактику. В клинической практике онкологии все чаще возникает необходимость в молекулярных онкологических консилиумах (МОК). Опубликованный опыт реальной клинической практики применения рекомендованных МОК режимов лечения на основе молекулярного гено-транскриптомного профиля опухоли свидетельствует о лучших результатах безрецидивной и общей выживаемости пациентов в сравнении с лечением, назначаемым врачом без учета молекулярного профиля опухоли. Необходимы дальнейшее накопление опыта и проведение рандомизированных контролируемых клинических испытаний для более основательных и доказательных выводов. Однако нет никаких сомнений, что МОК является мощнейшим инструментом развития прецизионной персонализированной онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: молекулярный онкологический консилиум; онкология; терагностика; молекулярный профиль опухоли.

MOLECULAR TUMOR BOARD AND THERANOSTICS

© Pavel O. Rumyantsev

MMC Group of clinics, St. Petersburg, Russia

Clinical oncology is currently undergoing a period of unprecedented change. Targeted therapy, and subsequently immunotherapy, has revolutionized the clinical course and outcome of many patients with solid cancer. Clinical oncology is inseparable from molecular oncology, the development of which is interconnected. Molecular tumor research proposes the most precise, effective and lesser toxic antitumor therapy regimen is an extremely urgent clinical task, especially in life-threatening and resistant to other types of treatment cases of cancer. Modern technologies of genomic and postgenomic studies, as well as molecular imaging methods (positron and single photon emission computed tomography, PET and SPECT, respectively) make it possible not only to assess the metabolic and receptor status of tumor foci, but also to select the optimal therapeutic tactics as a key to the lock. In the clinical practice of oncology, there is an increasing need for molecular tumor board (MTB). Published real clinical experience with MTB-recommended treatment regimens based on the molecular geno-transcriptomic profile of the tumor indicates better relapse-free and overall patient survival compared to treatment prescribed by a physician without taking into account the molecular profile of the tumor. More experience is needed and randomized controlled clinical trials are needed for more solid and evidence-based conclusions. However, there is no doubt that the MTB is a powerful tool for the development of precision personalized oncology.

KEYWORDS: molecular tumor board; oncology; theranostics; molecular tumor profile.

Злокачественные новообразования (ЗНО) обладают различным потенциалом опухолевой диссеминации, которая может наблюдаться на любой стадии опухоли. С одной стороны, это требует совершенствования стадирования, прогнозирования, оценки эффективности лечения и предикции ответа опухоли на терапию. Современные технологии геномных и постгеномных исследований, а также методы молекулярной визуализации (позитронная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ПЭТ и ОФЭКТ) позволяют не только оценивать метаболический и рецепторный статус очагов опухоли, но и подбирать как ключ к замку оптималь-

ную терапевтическую тактику. Такой подход в современной биомедицине получил название терагностика (ТЕРАПИЯ ↔ ДИАГНОСТИКА), а направление по поиску молекулярно-генетических предикторов — радиогеномика.

В свою очередь, опухолевая диссеминация требует своевременной и максимально эффективной противоопухолевой системной терапии (химиотерапия, таргетная, иммунотерапия, радиофармацевтическая), часто в сочетании с локальными (хирургия, радиотерапия, брахитерапия и др.) методами лечения.

Первый опыт применения химиотерапии ЗНО насчитывает историю с 1940-х гг. и начинался с использования

одного химиопрепарата, который в лучшем случае вызвал транзиторную ремиссию опухоли и развитие резистентности. В свою очередь, это вызвало интерес к новым химиотерапевтическим комбинациям, в том числе для преодоления резистентности опухоли. И сегодня наиболее эффективные химиотерапевтические схемы являются комбинацией препаратов с различными механизмами действия, и по этой причине механизмы развития резистентности к таким схемам не перекрываются.

Обнаружение в 1980-х гг. онкогенов, индуцирующих развитие злокачественных опухолей, предоставило возможность заглянуть в молекулярные механизмы канцерогенеза, что, в свою очередь, позволило разработать принципиально новые поколения таргетных противоопухолевых препаратов, которые действовали избирательно на активированные сигнальные пути в раковых клетках.

Хотя это и было огромным достижением, появилась новая головоломка: как наилучшим образом подобрать комбинацию из огромного числа терапевтических агентов для получения наиболее эффективного, прецизионного и длительного, устойчивого ответа опухоли по аналогии с подбором эффективной комбинации препаратов, воздействующих на различные клеточные мишени и позволяющих добиваться долговременного контроля болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Широкое применение в последнее время технологий секвенирования следующего поколения (Next-generation sequencing, NGS) и развитие биоинформационных ресурсов закономерно повлекли за собой формирование практики молекулярных онкологических консилиумов (МОК). NGS запустило эру индивидуального генотипирования опухоли с яркими примерами успешной конгруэнтности между терапевтической актуальностью генетических повреждений и таргетными препаратами, которые делают клинический случай препарат-таргетируемым.

Методы молекулярной визуализации (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, ОФЭКТ/КТ), которые сегодня широко вошли в клиническую практику клинической онкологии и эндокринологии, продолжая активно развиваться, открывают новые горизонты в раннем выявлении, стадировании, дифференциальной диагностике и тераностике онкологии и онкоэндокринологии. В сочетании с молекулярно-генетической диагностикой они позволяют неинвазивно *in vivo* визуализировать очаги опухоли в теле пациента, охарактеризовать их метаболический и рецепторный статус, обеспечить прицельность биопсии и радиотерапии, радионавигацию при хирургии, осуществлять персонализированный отбор на радиофармацевтическую терапию, обеспечить оценку ответа на лечение и раннее выявление рецидива опухоли.

Клиническая онкология сегодня проходит период беспрецедентных изменений. Таргетная терапия, а в последующем — иммунотерапия революционизировали клиническое течение и исход заболевания у многих пациентов с солидными ЗНО. Клиническая онкология неотделима от молекулярной онкологии, развитие которых взаимосвязано. Молекулярно-обоснованный выбор наиболее прецизионной, эффективной и наименее токсичной схемы противоопухолевой терапии является крайне актуальной клинической задачей, особенно при жизнеугрожающих и резистентных к иным видам лечения случаям ЗНО.

В каждом конкретном клиническом случае прежде всего стоит определиться с целью и составом МОК. Целью МОК является оценка выбора с позиции накопленной базы знаний доказательной медицины и с учетом результатов молекулярно-генетических исследований оптимальной тактики ведения конкретного клинического случая. Правильность гистологической верификации стадии опухоли в соответствии с действующей классификацией, группа клинического риска рецидива/прогрессирования опухоли и многое другое являются предметом обсуждения и междисциплинарного консенсуса в рамках МОК. Клиническая картина, данные лабораторных и инструментальных методов обследования, интерпретируемые с учетом накопленного доказательного мирового опыта, в том числе атипичных вариантов клинического течения заболевания, не должны противоречить результатам морфологических и молекулярно-генетических исследований. Скорее, наоборот, они должны взаимодополнять друг друга, позволяя предсказывать наиболее вероятное «поведение» опухоли и вероятные клинические сценарии.

Очень важно понимать, сколько есть времени на принятие решения по тактике ведения, перепроверке конфликтующих данных, уточнение отдельных параметров опухоли, биомаркеров (радиомных, морфологических, биохимических) и динамики процесса. Немаловажной является оценка медико-экономических параметров, которые складываются из расчета прогнозируемых затрат на стоимость диагностики, лечение и реабилитацию, их вероятного терапевтического и токсического эффекта, продления длительности и качества жизни пациента.

Результаты молекулярного анализа опухоли могут включать:

- драйверные мутации, их количество и структурные варианты, включая слияние (fusion) и перестройки (rearrangement) генов;
- препарат-ориентированность молекулярных нарушений;
- микросателлитную нестабильность;
- мутационную опухолевую нагрузку;
- молекулярные нарушения, ассоциированные с резистентностью к лечению;
- транскриптомные особенности опухоли.

Заключение МОК должно включать интерпретацию результатов молекулярно-генетической и транскриптомной панелей, а также доказательные рекомендации по наиболее оптимальным линиям терапии и вероятности ответа на лечение с информацией по соответствующим клиническим испытаниям и программам открытого доступа, если таковые проводятся в настоящее время или планируются. МОК также могут служить важным образовательным инструментом в университетских клиниках с накоплением хрестоматийных клинических случаев или ситуационных задач, воспитывающих традиции «клинико-молекулярных» консультаций. В соответствии со стандартами и рекомендациями Американской ассоциации молекулярных патологов, Общества клинических онкологов и коллегии патологоанатомов отчеты МОК должны включать название изучавшихся генов и их локусов; экзон или горячих точек; интронных последовательностей, вовлеченных в транслокации с генерацией слияний генов; покрытие генетических полей для оценки мутационной нагрузки; а также тестированное число и тип микросателлитов для оценки микросателлитной нестабильности.

КАКИЕ СЛУЧАИ ОПУХОЛЕЙ ПОДХОДЯТ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ НА МОК?

В первую очередь на МОК должны обсуждаться те случаи опухоли, терапия которых в соответствии с клиническими рекомендациями и доказательным опытом неизвестна или недостаточно эффективна. Это столь же актуально при неоднозначном гистологическом заключении или несоответствии его клинической картине и течению болезни. По данным одного из обзоров, включавшего 440 случаев ЗНО с четким гистологическим заключением, необходимость в МОК чаще всего возникала при саркомах (21,4%), раке молочной железы (20%), опухолях головного мозга (15,5%), онкогинекологии (14,1%), раке легкого (7,3%) и колоректальном раке (6,4%).

Важно понимать, что для обсуждения на МОК потенциально подходят все типы и локализации ЗНО, причем гистологический тип опухоли не является дискриминирующим критерием. Более того, редкие (орфанные) ЗНО, которые совокупно представляют примерно четверть всех случаев, гораздо более актуальны для обсуждения на МОК, чем часто встречающиеся карциномы. Молекулярный портрет опухоли должен рассматриваться как обязательная интегративная часть гистологического диагноза при ЗНО, у которых отсутствуют стандартизованные рекомендации по терапии.

КАКИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ НА МОК?

По данным анализа публикаций, существует множество вариантов молекулярных анализов. В большинстве случаев (57,4%) для обсуждения на МОК выполнялось таргетное мультигенное секвенирование следующего поколения (Targeted Multigene Next Generation Sequencing, MG-NGS), которое дополнялось полноэкзомным секвенированием (Whole-Exome Sequencing, WES) в 16,4%, секвенированием РНК (RNA sequencing) — в 13,1%, матричной сравнительной геномной гибридизацией (Array Comparative Genomic Hybridization, aCGH) — в 4,9%, полногеномным секвенированием (Whole Genome Sequencing, WGS) и секвенированием по Сэнгеру (Sanger sequencing, SS) — по 3,3%, анализом мРНК (mRNA) — в 1,6% случаев. Наиболее подходящим анализом с целью обнаружения полезных в практическом смысле генетических нарушений является таргетное NGS наиболее важных ракоассоциированных генов, в идеале в сопряжении с анализом на клинически релевантные генетические фьюжины (например, слиянием киназных генов). Этот анализ широко распространен и связан с относительно коротким временем на секвенирование и посильной биоинформатикой.

КАКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ДОЛЖНЫ ОБЯЗАТЕЛЬНО ПРИНИМАТЬ УЧАСТИЕ В МОК? КАКИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ МОГУТ ПОНАДОБИТЬСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНО?

МОК – важнейший инструмент побуждения «клинико-молекулярных» обсуждений и поощрения коммуникации между коллегами различных специальностей, что значительно ускоряет развитие персонализированной медицины. Как минимум в составе МОК обязательно

должны быть следующие ключевые специалисты: клинические онкологи (по данным литературы в 100% МОК), патологоанатомы (90,6%). Также велика роль генетиков (68,7%), особенно при обсуждении вопросов в отношении герминальных мутаций, биоинформатиков (37,5%) и молекулярных биологов (25%), особенно при интерпретации массивных наборов данных в результате использования технологий NGS, например при WGS. Включение в состав МОК специалистов лучевой диагностики и эндоскопии (при необходимости) также очень желательно. Менее часто участвуют фармакологи (21,9%) и специалисты по биоэтике (9,4%), подключение которых особенно актуально при использовании экспериментальных препаратов. В 12,5% в МОК включались клиницисты-исследователи со знанием «молекулярной медицины».

КАКОВ ОПТИМАЛЬНЫЙ СРОК ПРОВЕДЕНИЯ МОК?

Во многом этот период определяется индивидуальной клинической ситуацией. В реальной клинической практике, по данным литературы, данный срок варьирует от 12 до 86 дней и в среднем составляет 38 дней. Минимальный период ожидания решения МОК в клинической практике, по данным литературы, был в среднем 16 дней. Компромиссный срок проведения МОК с учетом клинической необходимости и времени на проведение масштабных молекулярных исследований находится в пределах 28 дней (4 нед). Разумеется, чем этот период меньше, тем выше шансы на изменение клинической ситуации к лучшему путем назначения эффективной таргетной терапии.

Чаще всего причиной задержки молекулярных исследований являются организационные, технические и «человеческие» проблемы, связанные с возможностью получения парафиновых блоков и их транспортировкой в лабораторию, низкое качество тканевого материала в парафине (поздняя передача в лабораторию патанатомии макропрепарата, передерживание его в формалине, использование чистого формалина (а не забуференного раствора), дефекты проводки и заливки, низкое качество парафина), а также его контаминация на этапе пробоподготовки. На качество пробоподготовки в патологоанатомической лаборатории невозможно повлиять обратным порядком, поэтому столь важно оперировать или выполнять биопсию в тех медицинских учреждениях, которые имеют высокую валидированную репутацию, в том числе по части качества парафиновых блоков и морфологической верификации. Помимо этого, важнейшим фактором является контроль взятия на молекулярные исследования клеточного материала из опухоли. Это осуществляется путем контролируемого взятия биологического материала под контролем гистологической верификации источника.

Отличным способом уменьшить срок выполнения молекулярно-генетических исследований является так называемый «рефлекс-тест» (reflex test). Этот способ заключается в том, что молекулярно-генетический тест назначается врачом-патологоанатомом уже при изучении гистологических стеклопрепаратов, когда срабатывает «рефлекс» выяснить молекулярный профиль определенного гистологического паттерна (например, рак поджелудочной железы с медулярным гистологическим строением, который обычно ассоциирован с микросателлитной нестабильностью).

В случае наличия биобанка молекулярный анализ может быть ускорен и стать более качественным с учетом того, что криоконсервированный образец опухоли предпочтительнее для молекулярно-генетических исследований, чем парафиновый блок. Идентификация опухолевой природы криообразца осуществляется при помощи гистологического исследования участка, откуда взят образец опухоли для криоконсервации.

Довольно сложно оценивать рентабельность молекулярно-ориентированной терапии в онкологии, так как «лавы» всегда достаются таргетному препарату или их комбинации. Сама по себе активность МОК (в основном трудозатраты) составляет не более 5% стоимости молекулярной диагностики, а в стоимости общих лечебно-диагностических затрат занимает около 0,3%. Чаще всего стоимость современных таргетных препаратов намного превышает затраты на молекулярно-генетические исследования и МОК, но без выполнения последних бывает невозможно переломить негативный клинический сценарий.

Также молекулярно-генетическое тестирование МОК открывает новые горизонты для включения пациентов в клинические исследования и программы открытого доступа фармкомпаний по новым таргетным препаратам. В отсутствие таковой возможности пациенты, социальные службы и фонды могут инициативно на основании рекомендаций МОК приобретать зарегистрированные в стране противоопухолевые препараты, а также ввозить из-за рубежа по индивидуальным жизненным показаниям.

Включение в формализованные (on-label) клинические испытания во всем мире является предпочтительным путем получения таргетной терапии как минимум по двум причинам:

1. доказательная ценность off-label рекомендаций очень низка;
2. участие в on-label клинических испытаниях позволяет ускорить официальную регистрацию (признание) препаратов по данным показаниям и включение их в отечественные клинические рекомендации.

При анализе мутаций могут быть обнаружены герминальные онкомутации, требующие проведения генетического скрининга на предмет носительства мутации среди кровных родственников пробанда, что, в свою очередь, позволяет улучшить раннюю диагностику опухоли и выполнять, к примеру, превентивное хирургическое лечение, если таковое осуществимо.

Мультидисциплинарная парадигма МОК позволяет различным специалистам улучшить коммуникацию в интересах не только обсуждаемого, но и многих других пациентов. Конструктивная дискуссия диагностов (радиологов, рентгенологов, патоморфологов, специалистов лабораторной диагностики) с лечебниками (хирургами, радиотерапевтами, химиотерапевтами, специалистами радионуклидной терапии) по поводу предметного клинического случая повышает потенциал современной биомедицины в конкретном медицинском учреждении, учит командной работе и создает благоприятные условия для развития научно-практического сотрудничества. Более того, накопление информации и обмен опытом стандартизируют работу МОК, расширяют ее компетенции и производительность, увеличивают доказательный опыт применения on-label и off-label таргетных препаратов,

диагностических технологий, в том числе целенаправленного геномного и постгеномного секвенирования.

В дополнение к опухолевым клинико-морфологическим факторам выяснение молекулярного профиля опухоли может предоставлять возможности использования более информативных диагностических методов и коррекции лечебной стратегии на более эффективную. Накопление «молекулярно-клинического» опыта и пополнение доказательной базы требуют совершенствования технологий и принципов, непрерывно обогащаемых собственным и зарубежным опытом.

В качестве примеров клинической значимости молекулярного профиля опухоли и роли молекулярной визуализации (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ) в планировании стратегии ведения пациента можно привести опухоли эндокринной системы, например, болезнь Кушинга и рак щитовидной железы. При болезни Кушинга (опухоль гипофиза, продуцирующая АКТГ) агрессивность клинического течения значительно варьирует. По данным полноэкзомного секвенирования частота мутаций в клетках опухоли варьирует от 20 до 60%. При более углубленных молекулярных исследованиях обнаружены дополнительные мутации в гене глюкокортикоидного рецептора *NR3C1*, а также онкогена *BRAF*, деубиквитиназа-кодирующем гене *USP48*, гене *TP53*, которые встречались гораздо реже. Более того, в дальнейшем было выявлено, что кортикотрофные опухоли с диким и мутантным типами гена *USP8* имели совершенно различные транскриптомные профили и как результат обладали разной гормональной активностью и клинической агрессивностью. При недифференцированной (анapластической) карциноме щитовидной железы, крайне агрессивной ЗНО, наличие мутации *BRAF* в клетках опухоли позволяет успешно применять комбинацию селективных *BRAF* и *MEK*-киназных ингибиторов для системной терапии болезни. Визуализация очагов медуллярного рака щитовидной железы (нейроэндокринной опухоли) с помощью соматостатин-рецепторной скинтиграфии (ОФЭКТ/КТ с текротидом или ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE/NOС) позволяет не только улучшить стадирование опухоли, но также является основанием для коррекции терапевтической стратегии добавлением в алгоритм лечения аналогов соматостатина и пептид-рецепторной радионуклидной терапии (¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, Lutathera™).

В идеале терапевтический выбор должен опираться на наличие таргетированных драйверных мутаций, анализируемых целенаправленно, или агностических* (выявленных при поисковых исследованиях) молекулярных биомаркеров, что сегодня составляет авангард прецизионной персонализированной онкологии, эндокринологии и других областей современной биомедицины. Практически значимые агностические молекулярные мишени стали предиктивными биомаркерами для соответствующих таргетных препаратов, эффективных без относительности к локализации и гистологии карциномы.

Разработаны дизайны «корзинных» (Basket) и «зонтичных» (Umbrella) клинических исследований для ускорения

* Агностический — происходит от древнегреческого ἀγνοωστος — «не основанный на уверенном знании». Агностический принцип применяется для поиска и анализа статистическими методами множества молекулярных мишеней. Осуществляется в целях обнаружения новых биомаркеров после изучения совокупности всех доступных генетических вариантов нарушений (мутаций) с интересующими признаками.

разработки новых таргетных противоопухолевых препаратов. В связи с жесткими критериями включения в такие исследования набор пациентов был низким, что отчасти послужило поводом для широкого внедрения технологий прецизионной молекулярной онкологии в клиническую практику по всему миру. В результате резко возросло количество онкологических пациентов, являющихся потенциальными кандидатами на изучение молекулярного профиля опухоли на фоне растущего числа потенциальных терапевтических молекулярных мишеней.

Сложность интерпретации молекулярных данных также увеличивается. Адекватно транслируемая и интерпретируемая информация о комплексе с генетическими и транскриптомными особенностями опухоли предоставляет клиницистам новые возможности моделирования индивидуализированной лечебно-диагностической стратегии. Это, разумеется, коренным образом меняет привычный функционал и потенциал возможностей традиционных онкологических консилиумов, повышая их персонализированную молекулярно-генетическую осведомленность.

МОК может оказаться полезен в выборе наиболее подходящего биологического образца для молекулярного анализа, например, гистологического блока или жидкостной биопсии крови, технологий молекулярно-генетических анализов и преимуществ конкретных тестов. Жидкостная биопсия крови с целенаправленной оценкой профиля геномных нарушений позволяет обеспечить мониторинг уже известных препарат-таргетируемых драйверных мутаций.

В клинической практике сегодня применяется жидкостная биопсия крови для обнаружения драйверных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с раком легких. Данная технология активно исследуется и при других солидных ЗНО.

МОК особенно важен у пациентов с распространенными ЗНО, а именно:

1. с редкими или комплексными молекулярными нарушениями как соматического, так и герминального происхождения;
2. драйверными мутациями в опухоли без известных препаратов для системной терапии, доказавших эффективность в клинической практике;
3. онкогензависимыми опухолями, не отвечающими на доступную таргетную терапию;
4. редко встречающимися ЗНО, при которых не разработаны терапевтические подходы.

Опубликованный опыт реальной клинической практики применения рекомендованных МОК режимов лечения на основе молекулярного генно-транскриптомного профиля опухоли свидетельствует о лучших результатах безрецидивной и общей выживаемости пациентов в сравнении с лечением, назначаемым врачом без учета молекулярного профиля опухоли. Необходимы дальнейшее накопление опыта и проведение рандомизированных контролируемых клинических испытаний для более основательных и доказательных выводов. Однако ни у кого из специалистов нет сомнений, что МОК является мощнейшим источником развития прецизионной персонализированной медицины. Необходимо продолжить работу по стандартизации и совершенствованию принципов работы МОК, стимулировать создание и пополнение мультидисциплинарных банков данных паци-

ентов, многоцентровые исследования, обмен и тиражирование успешного опыта.

Интеграция научной и клинической практики ускоряет комплексное и прикладное исследование генетики рака, а также приближает создание и исследование новых противоопухолевых препаратов и их действенных комбинаций. Созданием эффективной сетевой системы МОК позволит преодолеть неоднородность критериев выбора пациентов для молекулярных исследований, совершенствоваться на более высоком доказательном уровне технологии геномных и транскриптомных анализов, а также оптимизировать выбор терапевтической и диагностической стратегии для каждого пациента.

Важно обеспечить прозрачность работы и кросс-валидацию результатов молекулярного тестирования в целях обеспечения надлежащего качества исследований, особенно это касается анализов на основе NGS, современных программ обучения и обмена опытом.

При обсуждении на МОК лечебной тактики вполне уместны и поощряются дискуссии в отношении накопленного клинического опыта, биоинформатики, преаналитических и аналитических моментов, включая выбор типа биологического материала (ткань или жидкостная биопсия), молекулярно-генетических анализов (полногеномный или целенаправленный) и т.п.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ И ВИДОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выбор биологического образца является важнейшим вопросом для информативности последующих молекулярных анализов. Прежде всего очень важно обсудить на МОК, какой именно биоматериал (цитологический или гистологический) является наиболее информативным и будет направлен на молекулярные исследования. В эру прецизионной медицины количество биомаркеров для диагностических, предиктивных и прогностических целей постоянно растет. Однако в некоторых клинических случаях имеется возможность получения лишь небольшого количества биоматериала (например, при пункции под УЗИ-, МСКТ- или ПЭТ/КТ-контролем). Для молекулярных анализов, как правило, достаточно небольшого количества биоматериала, но необходимо обеспечить полноценную пригодность и сохранность извлеченного биопсийного образца для молекулярных исследований, особенно если объем биообразца небольшой. Рекомендуются изначально озаботиться обеспечением надлежащей пробоподготовки (недопущение контаминации, надлежащая маркировка, хранение в контейнере с буферным раствором формалина, надлежащие условия транспортировки и хранения, качество консервации, минимизация периода доставки в лабораторию для молекулярных исследований). Все этапы пробоподготовки должны выполняться квалифицированным и опытным персоналом, согласованно и ответственно. Патологоанатомы играют ключевую роль, экспертную и координирующую, так как морфологическая верификация опухоли и той ее части, которая направляется на молекулярное исследование, определяет качество и точность последнего. Специализирующиеся на молекулярных исследованиях патологи могут оказать помощь в решении случайных или систематических проблем, связанных

с дефектами пробоподготовки. Поэтому активное участие патологоанатома в составе МОК крайне желательно. Первичная морфологическая оценка биологического образца необходима для:

1. верификации репрезентативности биологического образца опухоли, а также исключения контаминации (некроз, склероз, воспаление);
2. гистологического подтверждения и оценки морфологической гетерогенности опухоли;
3. анализа адекватного качества и пригодности биологического образца для молекулярного анализа;
4. выбора наиболее репрезентативного участка опухоли для молекулярного анализа;
5. обсуждения наиболее информативной технологии молекулярного анализа;
6. исключения артефактов, связанных с преаналитическим этапом, выяснения причин и мер по недопущению таковых в будущем.

По существу патологоанатом должен оценить качественную и количественную адекватность тканевых образцов, особенно фокусируя внимание на пределах детекции молекулярных методов и нижнем пороге содержания нуклеиновых кислот в образце для анализа во избежание ложнонегативных или ненадежных результатов молекулярных исследований. Эти данные должны быть включены в отчет по молекулярным исследованиям для МОК. Более того, на МОК должны рассматриваться вопросы диагностической приоритетности цитологических и гистологических образцов, а именно:

1. в случае резистентных или метастатических очагов предпочтительнее выполнять молекулярные исследования самого недавнего биопсийного образца. В случае неадекватности или недоступности тканевых образцов важно обсудить целесообразность взятия другого образца ткани опухоли. Выбор очага(ов) опухоли для биопсии рекомендуется осуществлять с применением методов молекулярной визуализации (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ);
2. при малом объеме биопсийного образца опухолевой ткани, получаемого методом чрескожных биопсий под контролем методов радиологической визуализации (УЗИ, КТ, ПЭТ/КТ), рекомендуется избегать выполнения иммуногистохимических и иммуноцитохимических панелей при морфологической диагностике;
3. важно избегать задержки доставки тканевого материала в лабораторию из операционной или процедурной. Необходима стандартизация преаналитической фазы пробоподготовки любого биологического образца;
4. если имеется возможность, то использовать криоконсервацию образцов ткани и крови в целях повышения качества и скорости выполнения молекулярных исследований, а также сравнительного анализа и перспективных молекулярных (генетических, транскриптомных, протеомных и метаболомных) исследований.

Жидкостная биопсия является валидной альтернативой молекулярному анализу, что особенно актуально при невозможности получения образца опухолевой ткани или его низком качестве. Жидкостная биопсия может содержать различные опухоль-содержащие жидкости, включающие циркулирующую опухолевую ДНК (цодНК), опухолевые клетки и экзосомы. Анализ цодНК в плазме крови является наиболее широко используемой аль-

тернативой опухолевой ткани для изучения генотипа солидных опухолей. После многочисленных попыток определения мутаций *EGFR* при немелкоклеточном раке легкого чувствительность и специфичность определения цодНК методом NGS были значительно повышены. В связи с неинвазивностью и хорошей воспроизводимостью (стандартная процедура взятия образца венозной крови) жидкостная биопсия имеет важное значение при динамическом мониторинге опухоли, а также для преодоления проблем опухолевой гетерогенности и определения минимальной остаточной болезни (MRD, Minimal Residual Disease). С другой стороны, жидкостная биопсия крови не обладает еще достаточной чувствительностью и имеет высокий риск ложноотрицательных результатов. Метод жидкостной биопсии крови еще больше, чем биопсия ткани опухоли, зависит от качества преаналитической подготовки, начиная от процедуры забора образца крови, центрифугирования, экстракции ДНК и ее хранения. Жидкостная биопсия крови является чрезвычайно перспективным и бурно развивающимся направлением молекулярной онкологии, а ее роль будет только расти в ближайшем и отдаленном будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность МОК определяется оперативностью и результативностью оптимального комплекса диагностических мероприятий и терапевтических решений на их основе, позволяющих улучшать выживаемость и качество жизни онкологических пациентов. Важными составляющими успешности в работе МОК являются: (а) получение надлежащего качества и количества биопсийного материала; (б) снижение уровня преаналитических ошибок, внедрение и стандартизация технологий тканевого сэмплинга/анализа; (в) информационная технологическая инфраструктура, позволяющая осуществлять оперативную и удобную для работы МОК инфраструктуру на многоцентровом уровне, а также медицинские банки данных (современные клинические регистры пациентов) для доказательного анализа эффективности и безопасности лечения большого числа клинических случаев; (г) непрерывное повышение эффективности и качества медицинской помощи путем совершенствования тераностики на основе «молекулярно-навигационных» технологий. Прецизионная медицина, особенно тестирование опухолевой ткани на наличие драйверных мутаций с помощью NGS с целью улучшения терапии, является огромным преимуществом в лечении рака и рассматривается как оптимальная опция персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tamborero D, Dienstmann R, Rachid MH, et al. The Molecular Tumor Board Portal supports clinical decisions and automated reporting for precision oncology. *Nat Cancer*. 2022;3(2):251-261. doi: <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00332-x>
2. Jin H, Wang L, Bernards R. Rational combinations of targeted cancer therapies: background, advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. Published online December 12, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00615-z>
3. Russo A, Incurvaia L, Capoluongo E, et al. The challenge of the Molecular Tumor Board empowerment in clinical oncology practice: A Position Paper on behalf of the AIOM- SIAPEC/IAP-SIBioC-SIC-SIF-SIGU-SIRM Italian Scientific Societies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103567>
4. Price JM, Prabhakaran A, West CML. Predicting tumour radiosensitivity to deliver precision radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. Published online 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00709-y>
5. Reincke M, Theodoropoulou M. Genomics in Cushing's Disease: The Dawn of a New Era. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(6):E2455-E2456. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa969>
6. Jain NM, Schmalz L, Cann C, et al. Framework for Implementing and Tracking a Molecular Tumor Board at a National Cancer Institute-Designated Comprehensive Cancer Center. *Oncologist*. 2021;26(11):e1962-e1970. doi: <https://doi.org/10.1002/onco.13936>
7. Koopman B, Groen HJM, Ligtenberg MJL, et al. Multicenter Comparison of Molecular Tumor Boards in The Netherlands: Definition, Composition, Methods, and Targeted Therapy Recommendations. *Oncologist*. 2021;26(8):e1347-e1358. doi: <https://doi.org/10.1002/onco.13580>
8. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2017;19(1):4-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
9. Huang M, Geng M, Ding J. Antitumor pharmacological research in the era of personalized medicine. *Acta Pharmacol Sin*. Published online December 1, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01023-0>
10. Larson KL, Huang B, Weiss HL, et al. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol*. 2021;5(5):1122-1132. doi: <https://doi.org/10.1200/PO.20.00495>
11. Incurvaia L, Russo A, Cinieri S. The molecular tumor board: a tool for the governance of precision oncology in the real world. *Tumori*. 2022;108(4):288-290. doi: <https://doi.org/10.1177/03008916211062266>
12. Heinrich K, Miller-Phillips L, Ziemann F, et al. Lessons learned: the first consecutive 1000 patients of the CCCMunichLMU Molecular Tumor Board. *J Cancer Res Clin Oncol*. Published online 2022. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04165-0>
13. Cree IA, Cree IA, Deans Z, et al. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol*. 2014;67(11):923-931. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202404>
14. Danesi R, Fogli S, Indraccolo S, et al. Druggable targets meet oncogenic drivers: opportunities and limitations of target-based classification of tumors and the role of Molecular Tumor Boards. *ESMO Open*. 2021;6(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100040>
15. Russo A, Incurvaia L, del Re M, et al. The molecular profiling of solid tumors by liquid biopsy: a position paper of the AIOM-SIAPEC-IAP-SIBioC-SIC-SIF Italian Scientific Societies. *ESMO Open*. 2021;6(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100164>
16. Romyantsev PO, Baidak AG. Interdisciplinary databank in oncoendocrinology: radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Digital Diagnostics*. 2022;3(1):86-93. doi: <https://doi.org/10.17816/dd104745>

Рукопись получена: 15.12.2022. Одобрена к публикации: 30.12.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Romyantsev, MD, PhD]; e-mail: pavelrum@gmail.com; SPIN-код: 7085-7976; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>

ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев П.О. Молекулярные онкологические консилиумы и тераностика // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13220>

TO CITE THIS ARTICLE:

Romyantsev PO. Molecular tumor board and theranostics. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):5-11. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13220>

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН — ИНДИКАТОР МОНИТОРИНГА ТЯЖЕСТИ ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА. ЧТО СЧИТАТЬ «ТОЧКОЙ ОТСЕЧЕНИЯ»?

© Л.А. Суплотова^{1*}, О.Б. Макарова¹, Е.А. Трошина²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Вопросы мониторинга эффективности программ профилактики йодного дефицита (ЙД) являются важной составляющей в процессе ликвидации ЙД. Неонатальный тиреотропный гормон (ТТГ) используется в качестве критерия тяжести ЙД с 1994 г., однако вопрос о «точке отсечения» уровня неонатального ТТГ широко обсуждается в литературе последних лет.

ЦЕЛЬ. Оценить критерий неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л с позиции мониторинга ЙД и установить «точку отсечения» на модели здоровых беременных женщин с адекватным йодным статусом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено проспективное исследование в популяции беременных женщин г. Тюмени с формированием групп наблюдения по уровню экскреции йода с мочой — основная группа (с адекватным йодным статусом на протяжении всего периода гестации) и группа сравнения (женщины с показателями концентрации йода в моче (КЙМ) менее 150 мкг/л). Оценены результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) у детей женщин, участвовавших в исследовании. Проведена оценка частоты неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л в группах наблюдения. Выполнен ROC-анализ и установлена «точка отсечения» уровня неонатального ТТГ в качестве индикатора йодного дефицита.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медианная КЙМ в популяции беременных женщин г. Тюмени составила 159,05 мкг/л, частота зоба — 0,38%, частота неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л — 2,88%, что характеризует адекватное йодное потребление в популяции беременных женщин. Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л у новорожденных от женщин из основной группы составила 1,47%, а в группе сравнения — 9,3% (p=0,076). ROC-анализ выявил пороговое значение неонатального ТТГ 2,77 мМЕ/л в точке «cut-off», которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена. КЙМ более 150 мкг/л прогнозировалась при значении неонатального ТТГ ниже данной величины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ баз данных неонатального скрининга на ВГ позволяет эффективно, быстро и с минимальными затратами ежегодно проводить оценку йодного статуса в популяции. Установленная «точка отсечения» неонатального ТТГ на модели здоровых беременных с адекватным йодным потреблением в нашей работе — 2,77 мМЕ/л, отсутствие статистически значимых различий в частоте неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л у женщин с разным йодным статусом во время беременности свидетельствуют о необходимости пересмотра имеющегося порога 5 мМЕ/л и могут являться стимулом для проведения широкомасштабных исследований в регионах с разным йодным обеспечением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодный дефицит; неонатальный ТТГ; мониторинг; скрининг, беременность, Тюменская область.

NEONATAL THYROTROPIN — INDICATOR OF MONITORING OF IODINE DEFICIENCY SEVERITY. WHAT'S LEVEL IS CONSIDERED A «CUTOFF POINT»?

© Lyudmila A. Suplotova^{1*}, Olga B. Makarova¹, Ekaterina A. Troshina²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The issues of monitoring the effectiveness of iodine deficiency prevention programs are an important component in the process of iodine elimination. Neonatal thyrotropin (TSH) has been used as a criterion for the severity of iodine deficiency since 1994, however, the question of the “cut-off point” of the neonatal TSH level has been widely discussed in the recent literature.

AIM: Evaluate the criterion for neonatal hyperthyroidism above 5 mIU/l from the perspective of monitoring iodine deficiency and establish a «cut-off point» on the model of healthy pregnant women with adequate iodine status.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study was conducted in a population of pregnant women in the city of Tyumen, with the formation of observation groups according to the level of iodine excretion in the urine — the main group (with adequate iodine status throughout the entire gestation period) and the comparison group (women with iodine levels less than 150 µg/l). The results of neonatal screening for congenital hypothyroidism in children of women participating in the study were evaluated. The frequency of neonatal TSH above 5mIU/l was assessed in the observation groups. ROC-analysis was performed and a «cut-off point» of the level of neonatal TSH was established as an indicator of iodine deficiency.

RESULTS: The median urinary iodine concentration in the population of pregnant women in Tyumen was 159.05 µg/l, the incidence of goiter was 0.38%, the incidence of neonatal hyperthyroidism above 5 mIU/l was 2.88%, which characterizes adequate iodine intake in the pregnant population women. The frequency of neonatal TSH above 5 mIU/l in newborns from women from the main group was 1.47%, and in the comparison group — 9.3% ($p = 0.076$). ROC analysis revealed a threshold value of neonatal TSH of 2.77 mIU/l at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Youden index. Urinary iodine concentrations greater than 150 µg/l were predicted for nTSH values below this value.

CONCLUSION: Analysis of databases of neonatal screening for congenital hypothyroidism makes it possible to effectively, quickly and at minimal cost annually assess the iodine status in the population. The established «cut-off point» of neonatal TSH in the model of healthy pregnant women with adequate iodine intake in our work is 2.77 mIU/l, the absence of statistically significant differences in the incidence of neonatal hyperthyroidism above 5 mIU/l from women with different iodine status during pregnancy indicate the need to revise the existing threshold of 5 mIU/l and may be an incentive to conduct large-scale studies in regions with different iodine supply.

KEYWORDS: iodine deficiency; neonatal TSH; monitoring; screening; pregnancy; Tyumen region.

ОБОСНОВАНИЕ

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. включила уровень неонатального тиреотропного гормона (ТТГ) выше 5 мМЕ/л в индикаторы степени тяжести йодного дефицита (ЙД)¹. Однако при литературном поиске в базах данных PubMed, Cochrane и документах ВОЗ на глубину 40 лет не найдены источники, которые лежат в основе расчета «точки отсечения» показателя неонатальной гипертиреотропинемии как индикатора тяжести ЙД. Вероятно, точка отсечения уровня неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л в качестве индикатора степени тяжести ЙД принята на основании мнения экспертов, научное обоснование которого не представлено. Данный вопрос возникает в связи с появлением публикаций, посвященных оценке тяжести ЙД по данному критерию с противоречивыми результатами [1–7]. Частота неонатальной гипертиреотропинемии в качестве индикатора мониторинга реализации профилактических программ имеет ряд преимуществ перед другими маркерами, характеризующими обеспеченность йодом (медианная концентрация экскреции йода с мочой (мКЙМ), частота зоба, уровень тиреоглобулина), так как скрининг на врожденный гипотиреоз (ВГ), на основании которого и рассчитывается данный показатель, охватывает всех новорожденных, проводится ежегодно с 1994 г. во всех регионах России, а анализ результатов не требует дополнительных финансовых затрат [8–10]. Однако на сегодняшний день «золотым стандартом» мониторинга ЙД остаются национальные или субнациональные исследования, включающие определение экскреции йода с мочой в целевых группах (дети препубертатного возраста (ДПВ), беременные и женщины репродуктивного возраста), которые, согласно рекомендациям ВОЗ, должны проводиться каждые 5 лет, наряду с определением содержания йода в соли, используемой в домохозяйствах. Все указанные мероприятия являются достаточно затратными даже для развитых стран и требуют немалых организационных усилий² [10, 11]. Весьма перспективным представляется использо-

вание результатов скрининга на ВГ с определением частоты неонатальной гипертиреотропинемии как для оценки выраженности дефицита йода, так и для понимания эффективности профилактических мер, направленных на его устранение. Все вышеизложенное, а также противоречивые результаты мониторинга в ряде стран, отсутствие исследований, позволяющих рассчитать «точку отсечения» уровня неонатального ТТГ, явились основанием для проведения данной работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить критерий неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 мМЕ/л с позиции мониторинга ЙД и установить «точку отсечения» на модели здоровых беременных женщин с адекватным йодным статусом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование реализовано на базе ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмени, женская консультация №2 ГБУЗ ТО «Роддом №2».

Время исследования. Проспективный этап исследования проведен с июля 2019 г. по август 2020 г. Дополнительно выполнен ретроспективный анализ неонатального ТТГ по Тюменской области за период 1994–2020 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исучались 2 популяции: беременные женщины, новорожденные.

Беременные женщины включались в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения.

1. Беременность.
2. Возраст 18 лет и старше.
3. Постановка на учет в женскую консультацию в I триместре.
4. Подписание информированного согласия на участие в исследовании

Критерии исключения.

1. Заболевания щитовидной железы.
2. Получение препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования (кордарон, рентгеноконтрастные вещества, вводимые при обследовании за 6 мес до исследования, другие препараты,

¹ World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders & United Nations Children's Fund (UNICEF). (1994). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70715>

² World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

содержащие фармакологические дозы йода выше 1000 мкг).

Новорожденные — проведен анализ результатов неонатального ТТГ, полученных в рамках скрининга на ВГ детей, рожденных у женщин, принимавших участие в проспективном этапе исследования. Также проанализирована база данных неонатального ТТГ с 1994 по 2020 г. по Тюменской области (n=370 874).

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

Для расчета «точки отсечения» неонатального ТТГ в качестве критерия мониторинга ЙД, по результатам завершенной беременности, женщины без патологии щитовидной железы были стратифицированы на 2 группы: основную (с адекватным йодным статусом на протяжении всего периода гестации) и группу сравнения (с недостаточным йодным статусом во время беременности).

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование. На 1-м этапе проводился сплошной скрининг беременных женщин, в ходе которого в соответствии с критериями включения и исключения сформирована группа, вошедшая в проспективный 2-й этап исследования (рис. 1).

Из 477 беременных, вставших на учет в женской консультации с июля 2019 г. по декабрь 2019 г., 219 были исключены из анализа данных по причине несоответствия критериям включения и исключения: позднее обращение (n=59), патология щитовидной железы в анамнезе (n=42: субклинический гипотиреоз — 31, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — 4, узловой зоб — 3, гестационный тиреотоксикоз — 2, болезнь Грейвса в анамнезе — 1, гемиструмаэктомия по поводу узлового зоба — 1), отказ от участия (n=28), невозможность дальнейшего наблюдения (n=26). По результатам обследования на этапе скрининга исключены 64 женщины с впервые выявленной

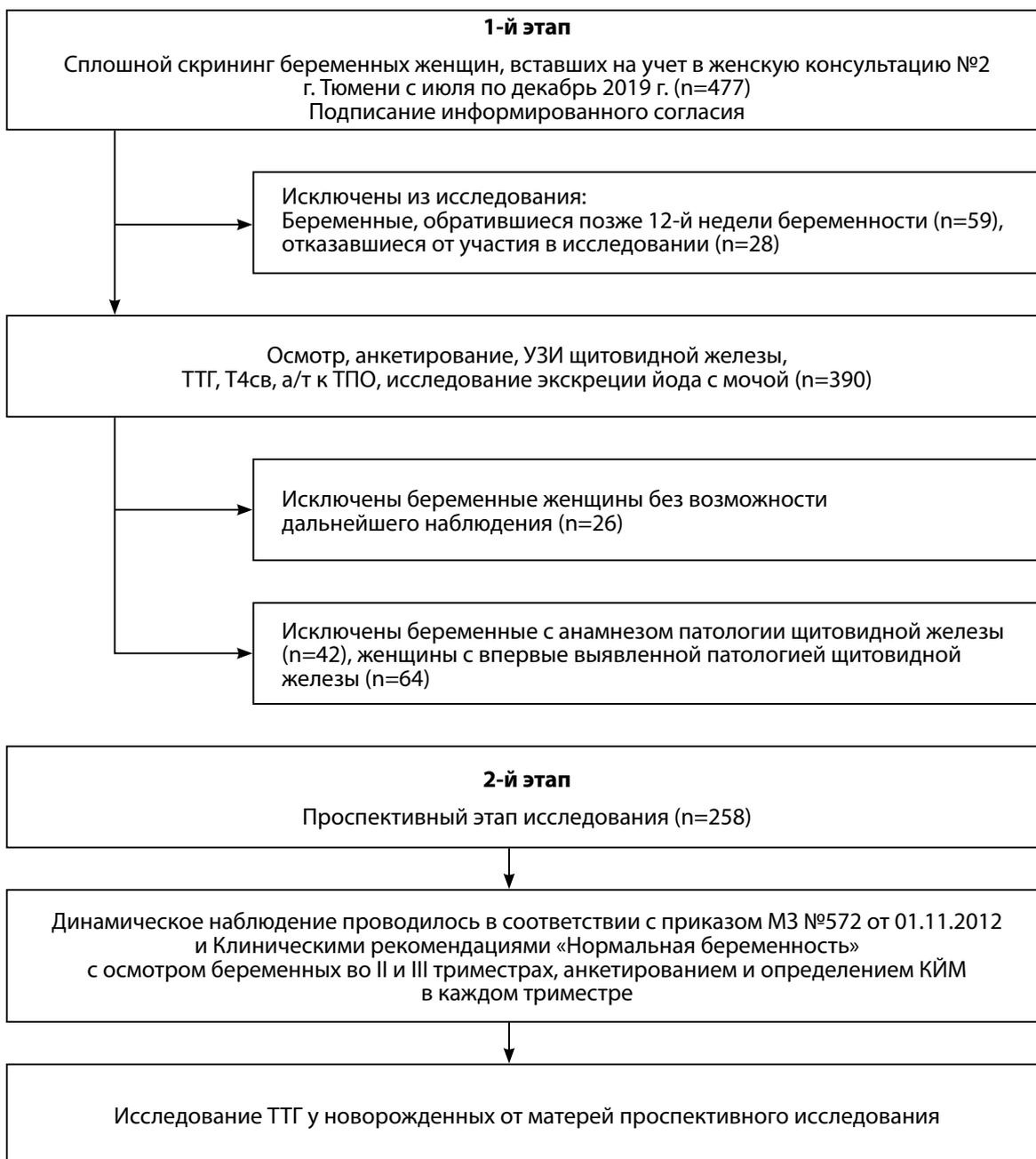


Рисунок 1. Дизайн исследования.

патологией щитовидной железы и носительством антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Все женщины были информированы о важности йодной профилактики во время беременности и грудного вскармливания, всем беременным назначались препараты йодида калия в физиологической дозе. Наблюдение беременных женщин велось в соответствии с приказом МЗ №572 от 01.11.2012³ и клиническими рекомендациями «Нормальная беременность»⁴.

Методы

Беременным, включенным в исследование, проводились анкетирование, позволяющее оценить использование йодированной соли в домохозяйствах, осмотр эндокринолога, включающий пальпаторное исследование щитовидной железы. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось с использованием УЗ-сканера 200 Pie Medical, датчиком с частотой 7,5 МГц с определением ее размеров и структуры.

Уровни тиреотропного гормона, свободной фракции тироксина (Т4св), АТ-ТПО определялись методом иммуноферментного анализа в клинико-диагностической лаборатории университетской многопрофильной клиники ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (зав. диагностическим отделением УМК ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России к.м.н. Н.Ю. Южакова).

Определение уровня экскреции йода с мочой проводилось церий-арсенитовым методом в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ (Москва) (директор — член-корр. РАН Н.Г. Мокрышева), с вычислением мКЙМ. Тяжесть ЙД оценивалась по критериям ВОЗ (2007)⁵. Исследование неонатального ТТГ проводилось в рамках скрининга на ВГ на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень) методом двустороннего флюорометрического иммуноферментного анализа с использованием наборов Delfia neonatal TSH (Percin Eimer, Финляндия).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО Статтех, Россия). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Для оценки диагно-

стической значимости неонатальной гипертиреотропиемии при прогнозировании наличия йодного дефицита или его отсутствия применялся метод анализа ROC-кривых. ROC-анализ позволяет с высокой точностью подобрать порог отсечения и выбрать модель с наилучшей прогностической силой. При ROC-анализе статистические модели считались приемлемыми, если они соответствовали следующим критериям: диагностическая чувствительность и специфичность более 50%, площадь под характеристической кривой (AUC, Area Under Curve) более 0,6 и порог статистической значимости, равный 0,05. Разделяющее значение количественного признака в точке «cut-off» определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия оцениваемых показателей считались статистически значимыми при уровне p , равном 0,05.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России от 27 мая 2019 г. (выписка из протокола № 85).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам обследования беременных на 1-м этапе частота зоба по УЗИ выявлена у 0,38% женщин, а медианная КЙМ составила 159,05 мкг/л, что соответствует адекватному йодному обеспечению в этой популяции (целевые показатели КЙМ 150–250 мкг/л). Частота неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л, известной для 312 новорожденных от матерей 1-го этапа скрининга, составила 2,88%. Таким образом, результаты исследования по всем критериям ВОЗ свидетельствуют об адекватном йодном потреблении в популяции беременных женщин г. Тюмени.

Для оценки доли беременных женщин проспективного этапа исследования с адекватным йодным статусом по триместрам выполнен анализ частотного распределения КЙМ (рис. 2).

По результатам анализа частотного распределения КЙМ установлено, что 47% беременных в I триместре имели показатели ниже 150 мкг/л. Как следствие информирования женщин о необходимости йодной профилактики в рамках консультации эндокринолога, акушера-гинеколога и прохождения школы беременных, доля женщин, имеющих адекватное йодное обеспечение, выросла с 53% в I триместре до 81% в III триместре. Несмотря на единый подход к ведению беременности, не все женщины выполняли рекомендации, о чем свидетельствуют показатели КЙМ и результаты анкетирования: йодированной солью пользовались на этапе включения в исследование только 55,2% женщин и 69,3% получали препараты, содержащие профилактическую дозу йода, к III триместру беременности доля беременных, использующих йодированную соль, возросла до 72,4, и до 84,32% увеличилось количество женщин, использующих препараты йода.

С целью оценки йодного статуса по критерию неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л проведен анализ результатов показателей ТТГ у новорожденных от матерей с разным йодным обеспечением в III триместре беременности, полученных в рамках неонатального скрининга на ВГ (табл. 1).

³ Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960). Режим доступа: <https://dr-fomin.ru/wp-content/uploads/2019/12/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7-%D0%9C%D0%97-%D0%A0%D0%A4-N572%D0%BD.pdf>

⁴ Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Нормальная беременность. 2019. Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/i/6WWXSxDEH7sjow>

⁵ World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

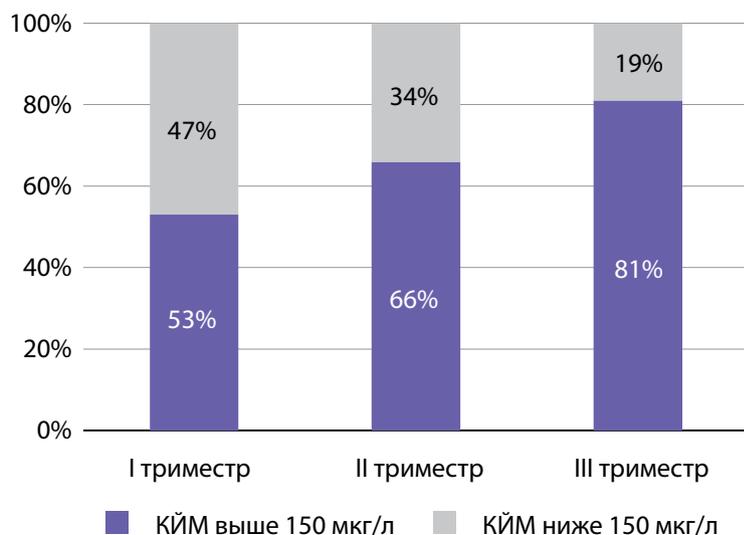


Рисунок 2. Доли беременных проспективного этапа исследования, имеющих показатели КИМ выше и ниже целевого уровня 150 мкг/л, по триместрам беременности.

Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л у новорожденных от женщин с адекватным йодным обеспечением в III триместре составила 1,47% (у 2 детей из 136), что входит в целевые значения ниже 3%, рекомендованные ВОЗ, в то время как в группе беременных с КИМ ниже 150 мкг/л в III триместре уровень неонатальной гипертиреотропинемии был равным 9,3% (у 3 из 32 детей).

Проведен анализ неонатального ТТГ (нТТГ) у новорожденных от женщин основной группы и группы сравнения, медиана и интерквартильный размах нТТГ представлены в таблице 2.

Медиана в основной группе составила 1,49 [1,10–2,38] мМЕ/л, в то время как в группе сравнения — 2,25 [1,53–3,57] мМЕ/л. Согласно полученным данным, при анализе нТТГ в основной группе и группе сравнения были установлены статистически значимые различия ($p=0,010$) (используемый метод: *U-критерий Манна-Уитни*).

Для расчета «точки отсечения» уровня нТТГ, свидетельствующего об адекватном йодном обеспечении женщин, применен метод анализа ROC-кривых (метод, позволяющий оценить диагностическую значимость нТТГ при прогнозировании определенного исхода, в нашем

случае — КИМ более 150 мкг/л, и использования любых методов профилактики ЙД).

При оценке зависимости вероятности КИМ более 150 мкг/л в III триместре от уровня нТТГ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,652 \pm 0,059$ с 95% доверительным интервалом $0,538-0,767$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,010$).

Пороговое значение нТТГ в точке «cut-off», которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **2,77 мМЕ/л**. КИМ более 150 мкг/л прогнозировалась при значении нТТГ ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 90,5 и 37,5% соответственно (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В мире реализуются разные подходы и программы профилактики ЙД. Так, в большинстве стран внедрены программы всеобщего йодирования соли, в ряде стран используется йодирование продуктов питания в пищевой промышленности (по данным Всемирной сети по йоду,

Таблица 1. Частота неонатальной гипертиреотропинемии у детей в группах беременных женщин в г. Тюмени с разным йодным статусом в III триместре беременности

	КИМ выше 150 мкг/л (n=136)	КИМ ниже 150 мкг/л (n=32)	p
Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л	1, 47% (2)	9,3% (3)	0,076

Таблица 2. Показатели нТТГ у новорожденных от женщин основной группы и группы сравнения

Категории	Неонатальный ТТГ, мМЕ/л		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	
Группа сравнения КИМ ниже 150 мкг/л	2,25	1,53–3,57	0,010*
Основная группа КИМ выше 150 мкг/л	1,49	1,10–2,38	

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

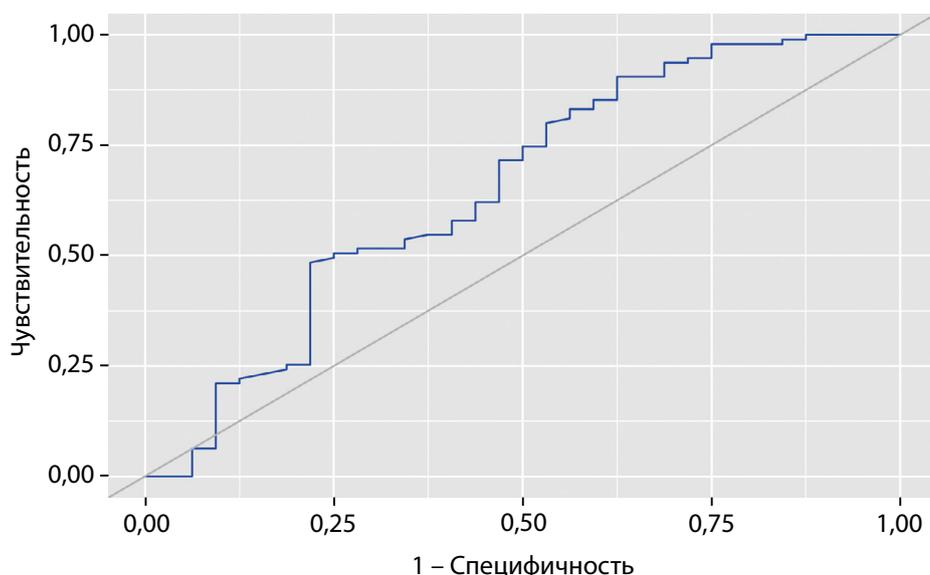


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя КИМ выше 150 мкг/л в III триместре у беременных от уровня нТТГ.

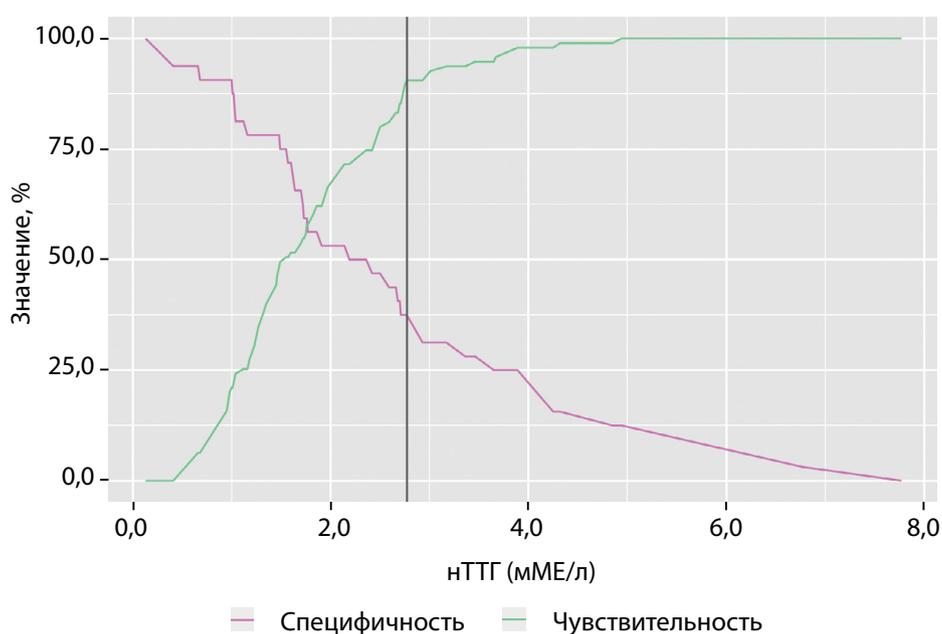


Рисунок 4. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений нТТГ.

236 стран имеют программы, и осталось 18 государств без внедрения всеобщего йодирования соли, в том числе и Россия)⁶ [12]. В России в целом на сегодняшний день реализуется добровольная модель профилактики ЙД, предоставляющая домохозяйствам возможность самостоятельно делать выбор в пользу йодированной соли, однако ряд территорий осуществляют региональные программы, которые включают использование йодированной соли при приготовлении пищи в образовательных учреждениях разного уровня, а в популяции беременных применяется групповая профилактика с использованием препаратов йода в физиологической концентрации [13–15]. Таким образом, в условиях реализации программ профилактики ЙД встает вопрос надежного индикатора мониторинга. Первоначально ВОЗ в 1994 г. были предложены несколько критериев оценки тяжести ЙД (табл. 3), и «золотым стан-

дартom» до настоящего времени считается определение медианной концентрации КИМ в группах ДПВ с целью как диагностики степени тяжести, так и мониторинга эффективности программ профилактики. Однако в связи с разными подходами к профилактике ЙД, в том числе в России, где с 2020 г. вступили в силу СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения»⁷, требующие обязательного использования йодированной соли для приготовления пищи в школьных столовых по всей стране, — определение КИМ в группах ДПВ не будет отражать ситуацию в популяции как в целом, так и в группах беременных женщин, потребности в йоде которых выше. Кроме того, для выполнения таких исследований необходимы организация экспедиционных бригад, наличие сертифицированных лабораторий для выполнения исследования содержания йода в моче, что в целом является затратным

⁶ Режим доступа: https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Score-card_MAP_2021_SAC_-_7_May_2021.pdf

⁷ Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/566276706>

Таблица 3. Индикаторы йододефицитных состояний по ВОЗ, 1994 и 2007 гг. [16]

Индикатор	Референтная популяция	Степень тяжести йодного дефицита		
		легкая	умеренная	тяжелая
Медианная концентрация КИМ, мкг/л	ДПВ*	50–99	20–49	<20
Зоб (увеличение щитовидной железы >0 степени), %	ДПВ	5–19,9	20–29,9	≥30
Тиромегалия (УЗ-объем >97 перцентиля >2 SDS), %	ДПВ	5–19,9	20–29,9	≥30
ТТГ цельной крови >5 мЕД/л, %	Новорожд.	3–19,9	20–39,9	≥40
Медиана тиреоглобулина, нг/мл, (сыворотка)	Дети/взрослые	10,0–19,9	20,0–39,9	≥40

Примечание. * — дети пубертатного возраста

для государства. Показатели частоты зоба в популяции школьников на сегодняшний день практически потеряли свою актуальность, так же как и уровень тиреоглобулина, который в качестве маркера ЙД не нашел широкого применения в мире [8, 16]. В этих условиях использование показателей нТТГ, определяемого в рамках программы неонатального скрининга на ВГ, в качестве индикатора эффективности программ профилактики ЙД представляет собой большой интерес.

Согласно рекомендациям ВОЗ, для территорий с благополучным йодным обеспечением уровень нТТГ выше 5 мМЕ/л определяется не более чем у 3% новорожденных, в регионах с легким ЙД — у 3–19,9%, с умеренным — у 20–39,9% детей [16]. В России скрининг на ВГ внедрен с 1994 г., проводится во всех регионах страны с охватом более 90% всех новорожденных, анализ результатов не требует дополнительных финансовых затрат, на примере Тюменской области динамика с 1994 по 2020 гг. демонстрирует значимое снижение доли новорожденных с уровнем нТТГ выше 5 мМЕ/л (рис. 5) [10, 17].

Щитовидная железа новорожденного очень чувствительна к йодному статусу во время беременности, и предполагается, что даже легкий ЙД в этот период приведет к увеличению секреции нТТГ [13–15]. Таким образом, перспективным является рассмотрение вопроса оценки йодного статуса населения по частоте увеличения концентрации ТТГ у новорожденных выше 5 мМЕ/л в соответствии с рекомендациями ВОЗ [16]. И если по ЙД тяжелой и средней тяжести не возникает дискуссии в отношении показателей нТТГ выше 5 мМЕ/л, то в отношении легкого ЙД многочисленные работы последних лет демонстрируют противоречивые результаты. Так, широкомасштабные исследования в Бельгии показали, что частота нТТГ выше 5 мМЕ/л составляет 0,8–1,5% всех новорожденных, в то время как популяционные исследования КИМ демонстрируют недостаточное йодное потребление в популяции беременных женщин [2]. Возможно, это отчасти объясняется использованием разных методик для определения нТТГ в стране (в Бельгии существует 6 центров скрининга, использующих 3 разных методики, но даже после применения поправочных коэффициентов доля новорожденных с ТТГ выше 5 мМЕ/л оставалась ниже 3%) [2]. В Австралии выявили только 2,2% новорожденных с уровнем ТТГ выше 5 мМЕ/л, несмотря на показатели мКИМ 85 мкг/л [18]. В ряде других исследований, напро-

тив, показано, что, несмотря на нормализацию йодного обеспечения, не происходит снижения частоты неонатальной гипертиреотропинемии ниже 3%. По результатам исследования в Грузии частота повышения нТТГ выше 5 мМЕ/л в целом по стране в 2013–2015 г. регистрировалась на уровне выше 3%, а в некоторых регионах — выше 5%. При этом в Грузии дефицит йода был преодолен еще в начале 2000-х годов, а мКИМ составляла 242 и 226 мкг/л соответственно у школьников и беременных женщин [1]. Результаты последних исследований в Армении также продемонстрировали несоответствие показателей частоты неонатальной гипертиреотропинемии и йодного статуса населения — 3,44% при адекватном уровне КИМ у школьников и у беременных женщин [19]. Однако при использовании фильтров, исключающих недоношенных, маловесных детей, а также уровни, превышающие 15 мМЕ/л, и те случаи, когда образцы крови были взяты вне рекомендованного интервала от 2 до 5 дней от даты рождения, были получены результаты, соответствующие критериям адекватного йодного статуса, — 2,86%.

Кроме того, в литературе последних лет широко обсуждается «точка отсечения» — «cut-off» нТТГ, разделяющая территории по степени йодного обеспечения для использования в качестве индикатора ЙД. Исследование уровней нТТГ в Северной Ирландии с 2003 по 2014 гг. показало, что пороговое значение выше 2 мМЕ/л может указывать на возникающий легкий дефицит йода, в то время как по критерию нТТГ выше 5 мМЕ/л территория является благополучной по йодному обеспечению [5].

В нашем исследовании отсутствие статистической значимости различий частоты неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 мМЕ/л в группах женщин с разным йодным обеспечением ($p=0,076$) также может свидетельствовать в пользу пересмотра уровня нТТГ выше 5 мМЕ/л как точки отсечения для оценки легкого ЙД.

ROC-анализ на модели «здоровых беременных» с оптимальным йодным статусом выявил «точку отсечения» нТТГ 2,77 мМЕ/л. Доли новорожденных, имеющих уровень ТТГ выше 2 мМЕ/л (как предлагается рядом авторов) и выше 2,77 мМЕ/л, как рассчитано в нашем исследовании, представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 5, при снижении порогового уровня ТТГ до 2 и 2,77 мМЕ/л появляется статистически значимая разница в частоте гипертиреотропинемии в группах беременных с разным йодным статусом, что

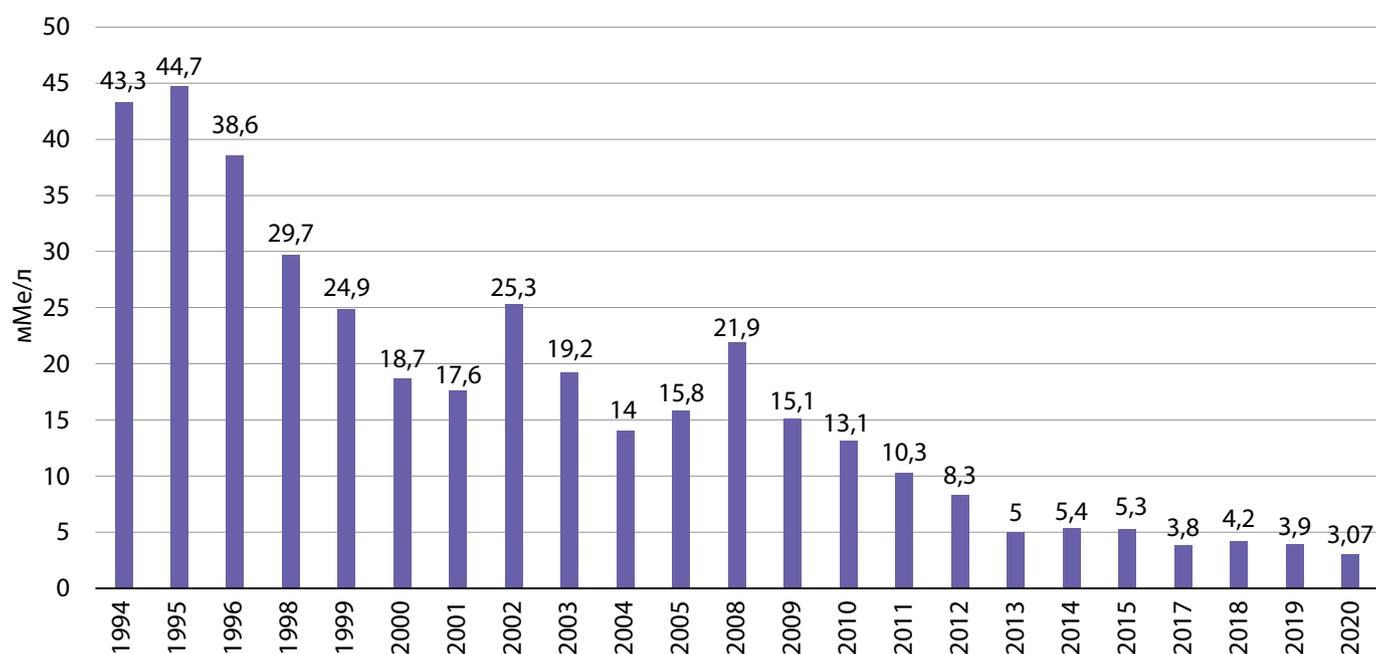


Рисунок 5. Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л в Тюменской области (1994–2020 гг.).

также поднимает вопрос о необходимости дополнительных исследований для определения порогового уровня ТТГ, характерного для легкого ЙД.

Частота неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 и 2 мМЕ/л, по результатам скрининга в г. Тюмени за 2020 г. и по данным литературы, представлена в таблице 5.

Результаты частоты неонатального ТТГ выше 2 мМЕ/л в популяции новорожденных Тюмени в 2020 г. сопоставимы с данными, полученными в Ирландии (19,5–29,3%) и Бельгии (21,0–40,6%) [2, 3], однако в этих странах в популяции беременных женщин регистрировались низкие уровни КЙМ, свидетельствующие о йодном дефиците, а по результатам нашего исследования в популяции беременных женщин достигнуто оптимальное йодное потребление. Таким образом, вопрос о «точке отсечения» остается до настоящего времени открытым и требует дальнейшего изучения в регионах с разным йодным обеспечением.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является небольшая выборка популяции беременных.

Направления дальнейших исследований

В продолжение, для отработки «точки отсечения» нТТГ как индикатора ЙД, будет целесообразно проведение анализа баз данных на ВГ в регионах с разным йодным статусом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты изучения динамики неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л в Тюменской области за 25-летний период подтверждают эффективность использования критерия с позиции мониторинга ЙД. Таким образом, анализ баз данных неонатального скрининга на ВГ позволяет эффективно,

Таблица 4. Частота неонатальной гипертиреотропиемии у детей от матерей с разными уровнями КЙМ в III триместре

	КЙМ выше 150 мкг/л	КЙМ ниже 150 мкг/л	p
Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л	1,47% (2)	9,3% (3)	p=0,076
Частота неонатального ТТГ выше 2 мМЕ/л	30,8% (42)	73,9% (17)	p=0,000
Частота неонатального ТТГ выше 2,77 мМЕ/л	15,44% (21)	40,62% (13)	p=0,003

Таблица 5. Частота неонатальной гипертиреотропиемии выше 5 мМЕ/л и выше 2 мМЕ/л в разных странах мира [25]

Год	Частота неонатального ТТГ выше 5 мМЕ/л	Частота неонатального ТТГ выше 2 мМЕ/л
г. Тюмень, Россия	2020	3,07
Ирландия, Burns R. [3]	1995–2006	19,5–29,3
Бельгия, Vandevijvere S. [2]	2009–2011	21,0–40,6
Уэльс, Evans C [4]	2011–2013	10,9–11,9
Северная Ирландия, Mullan K. [5]	2003–2014	4,1–9,8

быстро и с минимальными затратами проводить оценку йодного статуса в регионе.

Необходимость пересмотра порога уровня нТТГ выше 5 мМЕ/л в качестве индикатора оценки ЙД подтверждается отсутствием статистически значимых различий частоты неонатальной гипертиреотропинемии выше 5 мМЕ/л в группах женщин с разным йодным статусом и противоречивыми результатами зарубежных исследователей.

Установленная «точка отсечения» нТТГ на модели здоровых беременных с адекватным йодным потреблением в нашей работе — 2,77 мМЕ/л, а также результаты анализа порога неонатальной гипертиреотропинемии в 2 мМЕ/л во многих литературных источниках требуют обсуждения, также указывают на необходимость пересмотра уровня нТТГ 5 мМЕ/л в качестве критерия ЙД и могут являться стимулом для проведения широкомасштабных исследований в регионах с разным йодным обеспечением.

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. Суплотова Л.А., Макарова О.Б. и Трошина Е.А. внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, а также одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность региональному координатору Международной неправительственной организации «Глобальная сеть по йоду» по странам Восточной Европы и Центральной Азии (Мертл Бич, США), д.м.н., профессору Григорию Анатольевичу Герасимову за обсуждение результатов исследования, выделение акцентов и поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barnabishvilli N., Герасимов Г.А., Azikuri T. Результаты скрининга неонатального ТТГ не совпадают с показателями оптимального йодного статуса у беременных женщин в Республике Грузия // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 81-85. [Barnabishvilli N, Gerasimov GA, Azikuri T. The results of neonatal TSH screening do not agree with indicators of the optimal iodine status of pregnant women in the Republic of Georgia. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):81-85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9777>
- Vandevijvere S, Coucke W, Vanderpas J, et al. Neonatal thyroid stimulating hormone concentrations in Belgium: A useful indicator for detecting mild iodine deficiency? *PLoS One* 2012;7(10):e477770. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047770>
- Burns R, Mayne PD, O'Herlihy C, et al. Can Neonatal TSH Screening Reflect Trends in Population Iodine Intake? *Thyroid*. 2008;18(8):883-888. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0036>
- Evans C, Barry Nix A, Hillier S, Moat SJ. Neonatal blood TSH concentration in Wales (UK): an indicator of iodine sufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(4):606-609. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12474>
- Travers CA, Guttikonda K, Norton CA, et al. Iodine status in pregnant women and their newborns: are our babies at risk of iodine deficiency? *Med J Aust*. 2006;184(12):617-620. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00417.x>
- Mullan K, Patterson C, Doolan K, et al. Neonatal TSH levels in Northern Ireland from 2003 to 2014 as a measure of population iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):849-855. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13849>
- Verkaik-Kloosterman J. Neonatal heel prick screening TSH concentration in the Netherlands as indicator of iodine status. *Nutr J*. 2021;20(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00722-4>
- Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ). Глобальная сеть по йоду (IGN). Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия) // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 100-112. [Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):100-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket9734>
- Герасимов Г.А. Комментарии к клиническим рекомендациям «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 104-109. [Gerasimov GA. Comments to clinical guidelines «Iodine deficiency disorders and diseases». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):104-109. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12823>
- Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Ковальжина Л.С. Неонатальная гипертиреотропинемия — индикатор оценки тяжести йодного дефицита в популяции? // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2015. — Т. 11. — №3. — С. 47-53. [Suplotova LA, Makarova OB, Kovalzhina LS. Neonatal gipertireotropinemiya — an indicator of the severity of iodine deficiency in the population? *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(3):47-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015347-53>
- Герасимов Г.А. Не самый простой зуб // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 4-11. [Gerasimov GA. Not that simple goiter. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12696>
- Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev*. 2012;70(10):553-570. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x>
- Chittimoju SB, Pearce EN. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):330-338. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000428>
- Петунина Н.А., Гончарова Е.В. Йодный дефицит при беременности. Осложнения со стороны матери и плода // *Гинекология*. — 2016. — Т. 18. — №3. — С. 20-22. [Petunina NA, Goncharova EV. Iodine deficiency during pregnancy. *Gynecology*. 2016;18(3):20-22. (In Russ.)].
- Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики // *Трудный пациент*. — 2012. — Т. 10. — № 8-9. — С. 16-20. [Troshina E.A. Iodine deficiency disorders and pregnancy. Contemporary aspects of prevention. *Difficult Patient*. 2012;10(8-9):16-20 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>
- World Health Organization. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers*. 3rd ed. Geneva; 2007.
- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А., и др. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 14-20. [Dedov II, Bezlepkinina OB, Vadina TA, et al. Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8752>
- Mitchell EKL, Martin JC, D'Amore A, et al. Maternal iodine dietary supplements and neonatal thyroid stimulating hormone in Gippsland, Australia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(4):848-852. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.022018.02>
- Герасимов Г.А., Хачингс Н., Асланян Г., Товмасыан И. Опыт Армении в достижении адекватного йодного статуса населения // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 25-30. [Gerasimov GA, Hutchings N, Aslanyan H, Tovmasyan I. Armenia's experience in achieving an adequate iodine status of the population. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):25-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12525>

Рукопись получена: 23.02.2022. Одобрена к публикации: 31.07.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Макарова Ольга Борисовна**, к.м.н., доцент [**Olga B. Makarova**, MD, PhD]; адрес: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 [625023, Tyumen, Russia, 54 Odesskaya str.,]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4663-0289>; SPIN-код: 7456-5920; e-mail: dr.makarova@yahoo.com

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Трошина Е.А. Неонатальный тиреотропный гормон — индикатор мониторинга тяжести йодного дефицита. Что считать «точкой отсечения»? // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 12-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12892>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Makarova OB, Troshina EA. Neonatal thyrotropin — indicator of monitoring of iodine deficiency severity. What's level is considered a «cutoff point»? *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):12-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12892>

МЕСТО ДВУСТОРОННЕЙ РЕВИЗИИ ШЕИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

© Д.М. Бузанаков^{1*}, И.В. Слепцов¹, А.А. Семенов¹, Р.А. Черников¹, К.Ю. Новокшенов¹, Ю.В. Карелина¹, Н.И. Тимофеева¹, Л.Г. Яневская², Т.А. Джуматов³

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

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

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Предоперационная визуализация околощитовидных желез имеет важное значение для эффективного лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Несмотря на то что большая часть пациентов с ПГПТ может быть вылечена путем выполнения селективной паратиреоидэктомии, планируемой на основании данных предоперационной визуализации, при таком подходе у значимого числа пациентов в послеоперационном периоде наблюдается персистенция гиперпаратиреоза, обусловленная наличием множественного поражения околощитовидных желез.

ЦЕЛЬ. Целью настоящего исследования являлось изучение возможностей предоперационной визуализации околощитовидных желез при планировании объема хирургического вмешательства при лечении больных с ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное когортное исследование было проведено на выборке пациентов, первично прооперированных по поводу ПГПТ в КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ в 2017–2018 гг. В исследование было включено 810 случаев. Оценивались демографические показатели, данные предоперационного обследования и непосредственные результаты хирургического лечения, была построена логистическая регрессионная модель для оценки риска множественного поражения околощитовидных желез. Сравнивалась частота персистенции ПГПТ и случаев множественного поражения между группами с конкордантными и дискордантными результатами визуализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Возраст, пол, индекс массы тела, негативные результаты предоперационного ультразвукового исследования, сцинтиграфии и рентгеновской компьютерной томографии в качестве независимых переменных оказались не ассоциированы с риском множественного поражения. Большее число выполненных предоперационных исследований оказалось связано с риском персистенции ПГПТ. 37% случаев множественного поражения не было выявлено на дооперационном этапе. Выявлено 7 случаев с дополнительными аденомами, обнаруженными только благодаря выполнению двусторонней ревизии шеи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На данный момент любая комбинация методов предоперационной визуализации не позволяет надежно выявлять множественное поражение околощитовидных желез. Выполнение дополнительных визуализирующих исследований не приводит к повышению эффективности хирургического лечения. Выполнение двусторонней ревизии шеи может привести к снижению частоты персистенции ПГПТ благодаря лучшему выявлению случаев множественного поражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; двусторонняя ревизия шеи; селективная паратиреоидэктомия; предоперационная визуализация.

ROLE OF PREOPERATIVE VISUALIZATION IN THE CHOICE OF SURGERY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Dmitrii M. Buzanakov^{1*}, Ilya V. Sleptsov¹, Arseny A. Semenov¹, Roman A. Chernikov¹, Konstantin Y. Novokshonov¹, Yulia V. Karelina¹, Natalya I. Timofeeva¹, Liubov G. Yanevskaya², Timur A. Dzhumatov³

¹Saint Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Precise localization of abnormal parathyroid glands is important for a successful surgery for primary hyperparathyroidism (PHPT). While a large number of patients can be successfully treated with the focused parathyroidectomy, there is a considerable rate of the persistent PHPT mostly because of undetected multiglandular disease (MGD).

AIM: The aim of the study was to evaluate the meaning of preoperative visualization data for planning the surgery for patients with PHPT.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted at SPBU Hospital in 2017–2018. 810 patients who underwent a primary surgery for PHPT were included in the study. Preoperative imaging results were investigated and multivariate logistic regressions were calculated to assess the predictive values of preoperative data. The rate of cases with persistent disease and cases with MGD were compared between patients with different results of preoperative data.

RESULTS: Age, sex, body mass index, negative results of preoperative US, MIBI and 4D CT were not independently associated with the higher risk of multiglandular disease. The larger number of performed preoperative visualization studies were associated with the higher risk of persistence. 37% cases of MGD were not identified preoperatively. There were 7 cases with previously unsuspected second adenomas found only due to bilateral neck exploration.

CONCLUSION: Any combination of preoperative visualization modalities was not able to rule out the MGD reliably. Efficacy of surgical treatment was not associated with the higher number of preoperative studies. Bilateral neck exploration may decrease the rate of the persistent hyperparathyroidism improving the identification of multiglandular disease.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; bilateral neck exploration; focused parathyroidectomy; preoperative imaging.

ОБОСНОВАНИЕ

Число операций по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) неуклонно растет, поскольку хирургическое лечение является единственным методом полного излечения данного заболевания, безопасно, а также имеет преимущества перед консервативным лечением с точки зрения экономической эффективности [1, 2].

Большинство пациентов с ПГПТ могут быть излечены с помощью селективной паратиреоидэктомии, основанной на результатах предоперационной визуализации. Сцинтиграфия с Tc99-сестамиби (технетрилом) в сочетании с ультразвуковым исследованием считается «золотым стандартом» визуализации околощитовидных желез (ОЩЖ) [3]. Селективные и минимально инвазивные операции за последнее десятилетие стали основным методом лечения пациентов с ПГПТ, сменив традиционно выполнявшуюся ранее ревизию шеи, показывая отличную эффективность одновременно с меньшей частотой осложнений и более коротким временем операции [4].

Тем не менее риск послеоперационной персистенции гиперпаратиреоза при выполнении селективной паратиреоидэктомии составляет до 3% [5] — во многом из-за наличия пациентов с множественным поражением околощитовидных желез, не выявляемым при предоперационном обследовании.

Большая часть случаев ПГПТ обусловлена наличием единственной аденомы ОЩЖ, однако множественное поражение может встречаться достаточно часто (от 3 до 33%, по разным данным) [6]. Множественное поражение ОЩЖ может иметь как спорадический, так и наследственный характер [7].

В качестве дополнительного метода при получении дискордантных результатов по данным сцинтиграфии и УЗИ используется рентгеновская компьютерная томография (КТ) с внутривенным болюсным контрастированием [2]. При этом КТ также показывает высокую диагностическую точность (около 93%) в качестве метода первой линии [8], но обладает относительно невысокой предсказательной способностью в отношении множественного поражения [3].

Однофотонная эмиссионная томография имеет меньшую частоту ложноотрицательных результатов по сравнению с планарной сцинтиграфией (чувствительность метода — 74%), но не отличается по прогностической ценности положительного результата [9].

Ожидается, что развитие технологий предоперационной визуализации улучшит поиск аденом ОЩЖ и позволит более надежно планировать выполнение селективной паратиреоидэктомии. Однако на данный момент до 30% случаев множественного поражения остаются нераспознанными на предоперационном этапе [3, 10].

В качестве альтернативы селективной паратиреоидэктомии рассматривается рутинное выполнение двусторонней ревизии шеи (ДРШ) с визуализацией всех четырех ОЩЖ [11, 12], но подобный вид операции имеет более высокие требования к хирургической технике, грозит большим числом возможных осложнений и по-прежнему вызывает сомнения с точки зрения экономической эффективности [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось изучение возможностей предоперационной визуализации ОЩЖ при планировании объема хирургического вмешательства при лечении больных с ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

Время исследования. Январь 2017 — декабрь 2018 г.

Исследуемая популяция

Пациенты, получавшие хирургическое лечение по поводу ПГПТ в указанный период времени.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный диагноз ПГПТ.

Критерии исключения: наличие в анамнезе операций по поводу ПГПТ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования:

- одноцентровое;
- наблюдательное;
- поперечное;
- ретроспективное;
- одновыборочное.

Методы

Уровень ионизированного кальция в сыворотке крови исследовался до операции и на следующий день после операции. Уровень паратгормона (ПТГ) оценивали до операции, в течение 1 ч после операции и на следующий день после операции. Концентрация ионизированного кальция измерялась с помощью технологии ISE с использованием анализатора EasyLyte Calcium-MEDICA (референсный диапазон 1,13–1,31 ммоль/л). Уровень ПТГ определялся методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием анализатора Beckman Coulter DXI800

(референсный диапазон составлял 1,3–9,3 пмоль/л). Все пациенты, которым был установлен диагноз нормокальциемического ПГПТ, до этого получали препараты витамина D и имели сохраненную функцию почек.

Данные по визуализирующим исследованиям записывались как категориальные переменные: было или не было выполнено исследование; визуализирован хотя бы один объект как увеличенная ОЩЖ или нет; для каждой из четырех ОЩЖ: визуализирована или нет, неопределенные результаты расценивались как отрицательные.

У лечащего врача была возможность дополнительно назначить КТ шеи перед операцией, но не радиоизотопное исследование, что обусловлено техническими возможностями клиники.

ДРШ считалась операция с попыткой визуализации всех ОЩЖ. Операция с удалением любых двух ОЩЖ, выполненная на основании данных предоперационной визуализации, без указания в протоколе операции на попытку поиска остальных ОЩЖ не считалась ДРШ. Показанием к выполнению ДРШ являлось подозрение на множественное поражение или отсутствие локализованной аденомы по результатам предоперационной визуализации. Также ДРШ могла выполняться в случае наличия одной предоперационно локализованной аденомы ОЩЖ, в этом случае такая тактика не была регламентирована и оставлялась на усмотрение хирурга. Алгоритм ДРШ не был унифицирован. Интраоперационное измерение ПТГ не проводилось.

Персистенция гиперпаратиреоза определялась как уровень ионизированного кальция выше верхней границы нормы (1,31 ммоль/л) при повышенном (или не подавленном при нормогормональном ПГПТ) уровне ПТГ на следующий день после операции. Для нормокальциемического ПГПТ персистенция определялась как повышенный уровень ПТГ на следующий день после операции при уровне ионизированного кальция в верхней половине референсного интервала. Период наблюдения был ограничен временем пребывания пациента в стационаре. Случаи множественного поражения были определены следующим образом: 1) гистологически подтвержденное удаление более чем одной аденомы за период текущей госпитализации; 2) удаление более одной увеличенной железы, ни одна из которых не была описана гистологически как аденома (описана гиперплазия ОЩЖ), но приведшее к разрешению гиперпаратиреоза; 3) персистенция ПГПТ после удаления одной гистологически подтвержденной аденомы.

Статистический анализ

Критерий хи-квадрат Пирсона использовался для сравнения категориальных переменных. Была построена логистическая регрессионная модель для оценки риска персистенции и риска множественного поражения. В анализ были включены следующие независимые переменные: возраст, пол, индекс массы тела, отрицательный результат сцинтиграфии (да или нет), отрицательный результат УЗИ (да или нет), отрицательный результат КТ (да или нет), количество выполненных предоперационных визуализирующих исследований (1, 2 или 3), наличие операций на шее в анамнезе (да или нет). Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные

интервалы (ДИ). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Статистическая обработка данных производилась с помощью языка программирования R в RStudio Version 1.3.1056.

Этическая экспертиза

Заключение комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ вх. №100 от 11.04.2022: учитывая ретроспективный характер исследования и отсутствие персональных идентификационных данных, неинтервенционный дизайн исследования, письменного согласия пациентов и специального одобрения этическим комитетом не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов составила 58 лет (9–87). Из них 6,1% — мужчины, 93,9% — женщины. ДРШ в качестве первичной операции была выполнена в 200 случаях (24,7%). В 6 случаях одновременно с операцией по поводу гиперпаратиреоза производилась тиреоидэктомия, в 22 случаях — гемитиреоидэктомия.

Всего выявлено 43 случая послеоперационной персистенции гиперпаратиреоза (5,3%). Были выявлены следующие причины персистенции ПГПТ: 1) удалены не все аденомы ОЩЖ ($n=24$); 2) вместо аденомы удалена нормальная ОЩЖ или ОЩЖ с признаками гиперплазии ($n=13$); 3) не удалена ни одна ОЩЖ ($n=7$).

В выборку вошел 21 случай ПГПТ со стойкой нормокальциемией. Во всех случаях локализация увеличенной ОЩЖ была установлена по данным хотя бы одного метода визуализации. В 19 из них после операции зафиксировано падение уровня паратгормона более чем в два раза, при гистологическом исследовании в 17 случаях подтверждено удаление аденомы ОЩЖ, в 2 — описаны ОЩЖ с признаками гиперплазии. Еще в 2 случаях в послеоперационном периоде была отмечена персистенция гиперпаратиреоза, вызванная наличием второй аденомы, в обоих случаях после удаления второй аденомы за период текущей госпитализации наступило разрешение гиперпаратиреоза.

Общее количество случаев множественного поражения составило 54 (6,67%). 5 из них были идентифицированы как пациенты с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа к моменту сбора данных.

Была построена логистическая регрессионная модель с несколькими переменными для оценки риска множественного поражения ОЩЖ. Среди оцениваемых переменных значимых предикторов обнаружено не было. Оценивались отрицательные результаты предоперационной визуализации, индекс массы тела, пол и возраст (табл. 1).

Во всех случаях до операции оперирующим хирургом было выполнено УЗИ шеи. В 109 случаях было выполнено только УЗИ. В 356 случаях на догоспитальном этапе выполнена планарная сцинтиграфия с технетрилом. В 181 случае КТ с внутривенным введением контраста была выполнена вместо сцинтиграфии на догоспитальном этапе или во время пребывания в стационаре. В 164 случаях КТ была дополнительно выполнена в качестве третьего визуализирующего исследования.

Таблица 1. Показатели отношения шансов и 95% доверительных интервалов независимых переменных регрессионной модели для оценки риска множественного поражения ОЩЖ

Показатели	ОШ	2,5%	97,5%
Негативные результаты УЗИ	1,122	0,440	2,861
Негативные результаты КТ	4,282	0,848	21,627
Негативные результаты сцинтиграфии	1,243	0,407	3,797
ИМТ	1,000	0,983	1,017
Пол	1,26	0,373	4,258
Возраст	0,987	0,964	1,011

Таблица 2. Диагностические показатели различных методов визуализации

	УЗИ		Сцинтиграфия		КТ	
	Значение, %	95% ДИ	Значение, %	95% ДИ	Значение, %	95% ДИ
Чувствительность	22,92	12,03–37,31	33,33	17,29–52,81	62,16	44,76–77,54
Специфичность	97,99	96,65–98,90	92,69	89,78–94,98	90,13	86,21–93,24
ПЦПР	44,00	27,39–62,07	24,39	14,93–37,23	43,40	33,44–53,92
ПЦОР	94,85	94,04–95,56	95,16	93,84–96,20	95,14	92,82–96,74

Примечание. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Разные методики визуализации независимо друг от друга показали чувствительность от слабой до умеренной в отношении выявления множественного поражения ОЩЖ, при этом КТ и сцинтиграфия имели значимо лучшую чувствительность, чем УЗИ (табл. 2).

Помимо УЗИ, в 548 случаях была выполнена сцинтиграфия либо КТ шеи с внутривенным контрастированием, а в 156 случаях — все три исследования. Пациенты, которым было выполнено большее число исследований, имели значимо большую частоту множественного поражения, также в этих группах значимо чаще встречалась персистенция гиперпаратиреоза после операции (табл. 3).

В 673 случаях предоперационно имелось указание на наличие только одной аденомы по данным как минимум одного метода визуализации. В 137 случаях аденома либо не была визуализирована, либо имелись указания на наличие более чем одной аденомы, либо результаты нескольких исследований были дискордантны. Частота множественного поражения ОЩЖ и общая частота персистенции ПГПТ были значимо выше во 2-й группе, в то время как частота персистенции ПГПТ из-за нераспознанного множественного поражения значимо не различалась между группами (табл. 4). В 131 случае ДРШ была выполнена пациентам, у которых на предоперационном этапе

по результатам как минимум одного исследования была обнаружена одна аденома, при этом в 3 случаях интраоперационно была обнаружена вторая аденома ОЩЖ. В данной группе пациентов персистенция ПГПТ не встречалась. Таким образом, ни одного случая множественного поражения ОЩЖ в группе с ДРШ не было пропущено.

Пациенты, которым было выполнено два или три визуализирующих исследования, были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с полностью конкордантными результатами визуализации, то есть имеющие не менее двух предоперационных визуализирующих исследований, каждое из которых указывало на одну аденому ОЩЖ в одном и том же месте (n=461). Все остальные случаи с негативной визуализацией, случаи с частично конкордантными результатами и случаи с дискордантными результатами были отнесены ко 2-й группе (n=240).

И множественное поражение ОЩЖ, и персистенция ПГПТ значимо чаще встречались в группе с дискордантными результатами, в то время как частота персистенций, вызванных пропущенным множественным поражением, значимо не различалась (табл. 5). В 87 случаях пациентам с конкордантными результатами предоперационной визуализации была выполнена ДРШ, в 2 случаях интраоперационно была обнаружена вторая аденома.

Таблица 3. Число случаев множественного поражения ОЩЖ и персистенции ПГПТ в группах с различным числом выполненных предоперационных исследований

Выполнено исследований	3	2	Только УЗИ
Количество пациентов	156	548	109
Множественное поражение	21	32	1
Частота множественного поражения, %	13,5*	5,8*	0,9*
Случаев персистенции	15	27	1
Частота персистенции, %	9,6*	4,9*	0,9*

Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 4. Число случаев множественного поражения ОЩЖ и персистенции ПГПТ в группе с одной визуализированной аденомой и группе с негативными либо дискордантными результатами или несколькими визуализированными аденомами

	Визуализирована одна аденома	Аденома не визуализирована, визуализировано более одной потенциальной аденомы либо результаты разных методов дискордантны	Хи-квадрат	p
Число пациентов	673	137		
Число пациентов с множественным поражением	22	32		
Частота множественного поражения, %	3,3	23,4	73,826	<0,001*
Число пациентов с персистенцией гиперпаратиреоза	28	15		
Частота персистенции гиперпаратиреоза, %	4,2	10,9	10,435	0,002*
Число пациентов с персистенцией гиперпаратиреоза из-за пропущенного множественного поражения	19	5		
Частота персистенции гиперпаратиреоза из-за пропущенного множественного поражения, %	2,8	3,6	0,270	0,604
ДРШ выполнено	131	69		

Примечание: p<0,05

Таблица 5. Число случаев множественного поражения ОЩЖ и персистенции ПГПТ в группе с полностью конкордантными и группе с неидеальными результатами визуализации

	Полностью конкордантные результаты визуализации	Негативные, дискордантные или частично конкордантные результаты визуализации	Хи-квадрат	p
Число пациентов	461	240		
Число пациентов с множественным поражением	15	39		
Частота множественного поражения, %	3,3	16,3	37,494	<0,001*
Число пациентов с персистенцией гиперпаратиреоза	18	23		
Частота персистенции гиперпаратиреоза, %	3,9	9,6	9,243	0,003*
Число пациентов с персистенцией гиперпаратиреоза из-за пропущенного множественного поражения	13	11		
Частота персистенции гиперпаратиреоза из-за пропущенного множественного поражения, %	2,8	4,6	1,484	0,224
ДРШ выполнено	87	88		

Примечание: p<0,05

Общее количество пациентов с хотя бы одной аденемой, не обнаруженной до операции при проведении не менее двух исследований, составило 46. В 30 случаях из 46 была проведена ДРШ, в результате чего в 27 случаях (90%) была обнаружена аденома, не локализованная ранее.

В 20 случаях на предоперационном этапе была визуализирована только одна аденома из двух имеющихся, что составило 37% общего числа случаев множественного поражения. Всего было 7 случаев с ранее не подозревавшимися вторыми аденомами, обнаруженными только благодаря ДРШ.

После исключения случаев с одновременным выполнением вмешательства на щитовидной железе в обеих группах (с выполнением ДРШ (n=187) и без нее (n=595)) не было случаев послеоперационных кровотечений. В группе без ревизии отмечено 19 случаев одностороннего пареза гортани (595 нервов под риском), 7 — в группе с выполнением ДРШ (374 нерва под риском). В группе ДРШ не отмечено случаев двусторонних парезов гортани и парезов с той стороны, где не производилось удаление аденомы ОЩЖ. В группе с ДРШ выявлено 15 случаев гипокальциемии в сочетании с низким и низконормальным уровнем ПТГ, в группе без выполнения ДРШ — 42 случая (хи-квадрат 0,195, p=0,659).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывает проведенное нами исследование, на данный момент любой из рутинных методов предоперационной визуализации либо их комбинация не позволяют надежно исключить множественное поражение ОЩЖ и отобрать тех пациентов, которым для излечения будет достаточно выполнения селективной паратиреоидэктомии. Даже в группе пациентов с полностью конкордантными результатами визуализации число случаев множественного поражения составляет 3,3%, при этом в данной группе встречается почти треть общего числа случаев множественного поражения ОЩЖ. Это означает, что отсутствие ревизии всех ОЩЖ приведет к рецидиву ПГПТ в 1 случае из 30 операций в группе пациентов, где результаты визуализирующих методов создают впечатление об уверенности в локализации аденомы ОЩЖ.

Более строгие требования к интерпретации разных методов визуализации улучшают выявление аденом, но не позволяют надежно исключить множественное поражение. Эти данные могут указывать на возможно более широкое применение ДРШ в группе пациентов с указанием на единственную аденому по данным предоперационного обследования. Применение ДРШ, согласно актуальным клиническим рекомендациям, ограничено случаями с отсутствием локализованной аденомы по данным визуализирующих исследований, а также при подозрении на множественное поражение ОЩЖ [15].

Несмотря на это, рядом исследователей отмечается тренд возрастающей частоты выполнения ДРШ. Одним из возможных объяснений называется возрастание доли пациентов с мягкими формами гиперпаратиреоза, ассоциированными с меньшими размерами аденом и большей частотой негативных результатов визуализации [16].

В метаанализе 2017 г., охватившем 12 743 пациента из 19 исследований, не выявлено статистически значи-

мой разницы в частоте персистенции и рецидивов гиперпаратиреоза, а также в частоте выполнения повторных операций. Не было выявлено различий в частоте осложнений за исключением транзиторной гипокальциемии (1,6% в группе селективной паратиреоидэктомии и 13,2% в группе с ДРШ) [17].

В отличие от других работ [18] нам не удалось выявить ассоциацию негативных результатов скинтиграфии с повышенным риском множественного поражения. По-видимому, отсутствие накопления радиофармпрепарата по данным скинтиграфии чаще бывает вызвано небольшим размером аденомы, нежели равномерным распределением между несколькими гиперфункцирующими ОЩЖ. Это особенно важно в контексте того, что типичная клиническая картина заболевания в настоящее время встречается реже, и значительную долю занимают пациенты с мягким течением гиперпаратиреоза, нормокальциемическим ПГПТ и ПГПТ со стойко нормальным уровнем ПТГ. В странах Европы и Северной Америки частота манифестных форм ПГПТ не превышает 20%. В России за последние годы доля мягкой формы ПГПТ также растет, хотя, по данным 2012 г., ее частота составляет не более 28%, что значимо меньше по сравнению с данными зарубежных исследований [19]. Соответственно, чаще причиной заболевания являются аденомы ОЩЖ небольшого размера, что затрудняет дооперационную топическую диагностику [20].

Дополнительная предоперационная визуализация (КТ в качестве метода 3-й линии после УЗИ и скинтиграфии), по-видимому, имеет ограниченную эффективность в отношении снижения риска персистенции. Отчасти это может быть объяснено эффектом «сложного» случая. Пациенты с небольшими аденомами, которые не были видны при стандартной визуализации, получали более широкое предоперационное обследование наряду с более тщательным выполнением интраоперационной ревизии, в то время как «простым» случаям уделялось меньше внимания в отношении риска множественного поражения. Так, в группе с дискордантными результатами ДРШ была выполнена у 36,7% пациентов, в то время как в группе с конкордантными результатами — только в 18,9%. Вероятно, поэтому дискордантные результаты предоперационной визуализации не были ассоциированы с более высоким риском персистенции, вызванной множественным поражением, что можно было бы предполагать.

Ограничением исследования является его ретроспективный характер. Так, большое количество случаев, когда ДРШ не была выполнена в группе с дискордантными результатами предоперационной визуализации, может свидетельствовать о том, что ретроспективная оценка результатов предоперационной визуализации не всегда совпадает с их интерпретацией клиницистом в процессе лечения.

Также невозможно однозначно установить видение хирургом клинической ситуации и факторы, которые могут оказать влияние на принятие решения о выполнении или невыполнении ДРШ в условиях, когда показания строго не регламентированы. Это во многом связано с тем, что все методы визуализации являются оператор-зависимыми методами. В рамках текущего исследования скинтиграфия выполнялась в разных учреждениях, разнородность в качестве проведения исследования

и интерпретации результатов накладывает ограничение на сделанные выводы о недостатках этого метода.

Вероятность ошибок в интерпретации результатов предоперационной визуализации может быть снижена при участии в обсуждении результатов диагностики мультидисциплинарной команды с вовлечением специалистов-радиологов. Однако даже в этом случае есть риск, что хирург может отказаться от выполнения ДРШ, если оно не было заранее запланировано, после удаления одной аденомы, только частично удовлетворяющей результатам предоперационной визуализации.

В рамках данного исследования невозможно оценить качество выполненных ревизий: поскольку рутинная биопсия визуально неизмененных ОЩЖ не производилась, истинная частота визуализации полного комплекта ОЩЖ остается неизвестной.

Низкая в целом частота послеоперационной персистенции гиперпаратиреоза и случаев множественного поражения, вероятно, требует большей выборки пациентов для выявления ассоциированных с ними факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время любая комбинация методов предоперационной визуализации, доступных для массового применения, не позволяет надежно выявить случаи множественного поражения ОЩЖ. Увеличение числа выполняемых пациенту исследований не приводит к повышению эффективности хирургического ле-

чения (уменьшению частоты персистенции гиперпаратиреоза). Рутинное выполнение двусторонней ревизии шеи может привести к снижению частоты персистенции ПГПТ за счет лучшего выявления случаев множественного поражения и может быть рекомендовано для клиник, выполняющих большое количество операций по поводу ПГПТ.

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. Бузанаков Д.М., Семенов А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В., Тимофеева Н.И., Карелина Ю.В., Новокшенов К.Ю. — идея и дизайн исследования; Семенов А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В., Тимофеева Н.И., Карелина Ю.В., Новокшенов К.Ю. — предоставление материалов исследования; Бузанаков Д.М., Джуматов Т.А., Яневская Л.Г. — сбор данных, формирование выборки пациентов; Бузанаков Д.М., Джуматов Т.А. — формирование и ведение базы данных; Бузанаков Д.М., Джуматов Т.А., Яневская Л.Г. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Семенов А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В., Тимофеева Н.И., Яневская Л.Г., Карелина Ю.В., Новокшенов К.Ю. — финальный анализ и редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zanocco K, Heller M, Sturgeon C. Cost-Effectiveness Of Parathyroidectomy For Primary Hyperparathyroidism. *Endocr. Pract.* 2011;17:69-74. doi: <https://doi.org/10.4158/EP10311.1>
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40–77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662640-77>
- Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative localization for primary hyperparathyroidism: A clinical review. *Biomedicine*. 2021;9(4):390. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9040390>
- Слепцов И.В., Черников Р.А., Бубнов А.Н., и др. Малоинвазивные операции в лечении первичного гиперпаратиреоза // *Эндокринная хирургия*. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 24-33. [Slepstov IV, Chernikov RA, Bubnov AN, et al. Minimally Invasive Surgery of Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*. 2012;6(4):24-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-4-24-33>
- Ahmadieh H, Kreidieh O, Akl EA, El-Hajj Fuleihan G. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;70(10):553-570. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010787.pub2>
- Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(8):887-905. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
- Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
- Kelly HR, Hamberg LM, Hunter GJ. 4D-CT for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroidism: Accuracy and ability to stratify patients by unilateral versus bilateral disease in surgery-naïve and re-exploration patients. *Am. J. Neuroradiol*. 2014;35(1):176-181. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3615>
- Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: A meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015;36(4):363-375. doi: <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000262>
- Shah US, Mccoy KL, Kelley ML, et al. How and when is multiglandular disease diagnosed in sporadic primary hyperparathyroidism? *Surgery*. 2022;171(1):35-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.09.018>
- Norman J. Controversies in parathyroid surgery: The quest for a «mini» unilateral parathyroid operation seems to have gone too far. *J Surg Oncol*. 2012;105(1):1-3. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.22040>
- Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: Why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg Elsevier Inc*. 2012;214(3):260-269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007>
- Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019;4(1):188-192. doi: <https://doi.org/10.1002/lio2.223>
- Norlén O, Wang KC, Tay YK. No Need to Abandon Focused Parathyroidectomy. *Ann Surg*. 2015;261(5):991-996. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000715>
- Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 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>

16. Khokar AM, Kuchta KM, Moo-Young TA, et al. Increasing trend of bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2020;219(3):466-470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.09.039>
17. Jinih M, O'connell E, O'leary DP, et al. Focused versus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):1924-1934. doi: <https://doi.org/10.1245/S10434-016-5694-1>
18. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2018;403(1):103-109. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-017-1647-9>
19. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrev EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
20. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, et al. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocr Res Taylor & Francis.* 2018;43(3):141-148. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2018.1437747>

Рукопись получена: 07.04.2022. Одобрена к публикации: 08.08.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бузанаков Дмитрий Михайлович [Dmitrii M. Buzanakov, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8350-8376>; SPIN-код: 7416-3810, e-mail: dmitrybuzanakov@gmail.com

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

Семенов Арсений Андреевич, к.м.н. [Arseny A. Semenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; SPIN-код: 6724-2170, e-mail: arseny@thyro.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Новокшонов Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Y. Novokshonov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0675-2188>; SPIN-код: 9846-5169, e-mail: foretex@yandex.ru

Карелина Юлия Валерьевна [Yulia V. Karelina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-0804>;

SPIN-код: 7866-3873; e-mail: kayv@mail.ru

Тимофеева Наталья Игоревна, к.м.н. [Natalya I. Timofeeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>;

SPIN-код: 7693-0665, e-mail: natalyitim@mail.ru

Яневская Любовь Геннадьевна [Liubov G. Yanevskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2271-8139>;

SPIN-код: 1359-2238; e-mail: fosterthefire@yandex.ru

Джуматов Тимур Алишеревич [Timur A. Dzhusmatov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6892-9076>

ЦИТИРОВАТЬ:

Бузанаков Д.М., Слепцов И.В., Семенов А.А., Черников Р.А., Новокшонов К.Ю., Карелина Ю.В., Тимофеева Н.И., Яневская Л.Г., Джуматов Т.А. Место двусторонней ревизии шеи при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 22-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13096>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buzanakov DM, Sleptsov IV, Semenov AA, Chernikov RA, Novokshonov KY, Karelina YV, Timofeeva NI, Yanevskaya LG, Dzhusmatov TA. Role of preoperative visualization in the choice of surgery for primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):22-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13096>

ПРЕДИКТОРЫ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ЭКТОПИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ

© О.О. Голоунина^{1*}, Ж.Е. Белая², Л.Я. Рожинская², М.Ю. Пикунов³, А.А. Маркович⁴, Л.К. Дзеранова², Е.И. Марова², Н.С. Кузнецов², В.В. Фадеев¹, Г.А. Мельниченко², И.И. Дедов²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского, Москва, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

ЦЕЛЬ. Определить прогностически значимые факторы, влияющие на выживаемость больных с АКТГ-эктопированным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Многоцентровое ретроспективное исследование когорты пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Конечной точкой исследования стал летальный исход пациента от любых причин. С целью выявления предикторов развития неблагоприятного исхода проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для определения прогностических пороговых значений отдельных предикторов использовался ROC-анализ. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Статистическая обработка данных осуществлялась в IBM SPSS Statistics 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включен 151 пациент (92 женщины, 59 мужчин) в возрасте на момент диагностики заболевания от 12 до 76 лет (Me 40 лет [28; 54]). Медиана периода наблюдения — 50 мес [13; 91], максимально — 382 мес. В 92 случаях (60,9%) первичный очаг локализовался в легком, в 17 (11,3%) — в средостении, в 8 — в поджелудочной железе, в 5 — в надпочечнике, по 1 случаю — в слепой кишке и червеобразном отростке, 1 — медуллярный рак щитовидной железы, 26 больных (17,2%) — с опухолью неустановленной локализации. Первичный очаг удален у 101 пациента (66,9%). Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям выполнена 42 (27,8%) пациентам. Метастазы выявлены в 23,2% случаев (n=35). Рецидив заболевания наблюдался в 24,4%, долгосрочная ремиссия сохранилась у 64 пациентов (74,4%). Летальные исходы наступили у 42 (28%) пациентов в возрасте от 27 до 81 года. Средний возраст выживших составил 47,0±15,2 против 53,5±15,6 года у умерших (p=0,022). Время до наступления летального исхода с момента постановки диагноза в среднем 32 мес, Me 16,5 мес [7; 54]. Непосредственное влияние на выживаемость больных оказывают: возраст установки диагноза ≥51 года (OR 4,493; 95% ДИ 2,056–9,818, p<0,001), локализация нейроэндокринной опухоли (НЭО) в легком (OR 0,281; 95% ДИ 0,119–0,665; p=0,004), наличие метастазов (OR 2,489; 95% ДИ 1,141–5,427; p=0,022), концентрация свободного кортизола в вечерней слюне ≥122,2 нмоль/л (OR 2,493; 95% ДИ 1,014–6,128; p=0,047).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наиболее частым источником эктопической продукции АКТГ являются НЭО бронхолегочной локализации, демонстрируя наилучшие результаты хирургического лечения и показатели выживаемости. На прогноз пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом оказывают влияние возраст установки диагноза, локализация НЭО, наличие метастазов и концентрация свободного кортизола в вечерней слюне.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АКТГ-эктопированный синдром; нейроэндокринная опухоль (НЭО); гиперкортицизм; предикторы; летальность; выживаемость.

SURVIVAL PREDICTORS IN PATIENTS WITH ECTOPIC ACTH SYNDROME

© Olga O. Golounina^{1*}, Zhanna E. Belaya², Liudmila Ya. Rozhinskaya², Michail Yu. Pikunov³, Alla A. Markovich⁴, Larisa K. Dzeranova², Evgeniya I. Marova², Nikolay S. Kuznetsov², Valentin V. Fadeev¹, Galina A. Melnichenko², Ivan I. Dedov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³The National Medical Research Center of Surgery named after A. V. Vishnevsky, Moscow, Russia

⁴The National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russia

AIM: To determine significant factors affecting the survival of patients with ectopic ACTH syndrome (EAS).

MATERIALS AND METHODS: A multi-center, observational study with a retrospective analysis of patients with EAS. The end point of the study was the fatal outcome of patients from various causes. In order to identify predictors of survival or mortality, univariate and multifactorial Cox regression analyses were carried out. ROC-analysis was used to determine the prognostic threshold values of individual predictors. The survival analysis was carried out using the Kaplan-Mayer method. Statistical data processing was carried out by using IBM SPSS Statistics 23.



RESULTS: The age of patients at the time of diagnosis ranged from 12 to 76 years (Me 40 years [28;54]). The age of the studied population was 55 years [38; 64] for women and 42 years [32; 54] for men. The median period of observation was 50 months [13;91], with a maximum follow-up of 382 months. 92 patients (60,9%) had bronchopulmonary NET, 17 (11,3%) — thymic carcinoid, 8 — pancreatic NET, 5 — pheochromocytoma, 1 — cecum NET, 1 — appendix carcinoid tumor, 1 — medullary thyroid cancer and 26 (17,2%) patients had an occult NET. The primary tumor was removed in 101 patients (66,9%). Bilateral adrenalectomy was performed in 42 (27,8%) cases. Metastases were revealed in 23,2% (n=35) of patients. Relapse of the disease was observed in 24,4%, long-term remission was preserved in 64 patients (74,4%). Death occurred in 42 patients (28%). The average age of survivors was 47,0±15,2 versus 53,5±15,6 years for the deceased (p=0,022). The average survival time from diagnosis for the deceased was 32 months, Me 16,5 months [7;54]. Multivariate analysis revealed that the following factors have a direct impact on survival: age of diagnosis ≥51 years (OR 4,493; 95% CI 2,056–9,818, p<0,001), bronchopulmonary neuroendocrine tumor (NET) (OR 0,281; 95% CI 0,119–0,665, p=0,004), the presence of distant metastases (OR 2,489; 95% CI 1,141–5,427, p=0,022), late-night salivary cortisol (LNSC) ≥122,2 nmol/L (OR 2,493; 95% CI 1,014–6,128, p=0,047).

CONCLUSION: The prognosis of patients with EAS is influenced by the age of diagnosis, NET localization, distant metastases and level of LNSC. The most common cause of ectopic ACTH syndrome was bronchopulmonary NET which was associated with the best survival rate.

KEYWORDS: ectopic ACTH syndrome; neuroendocrine tumor (NET); hypercortisolism; predictors, mortality, survival.

ОБОСНОВАНИЕ

АКТГ-эктопированный синдром — крайне редкое и одно из наиболее тяжелых эндокринных заболеваний, обусловленное избыточной продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ) и, значительно реже, кортикотропин-релизинг-гормона нейроэндокринной опухолью (НЭО), что формирует клиническую картину эндогенного гиперкортицизма. Заболевание составляет 5–20% всех случаев АКТГ-зависимого гиперкортицизма, с частотой примерно 0,2–1,0 на 1 млн населения в год [1, 2].

Своевременная постановка диагноза, выбор наиболее оптимальной тактики лечения в зависимости от локализации патологической гиперпродукции АКТГ, коррекция осложнений гиперкортицизма являются ключевыми задачами ведения пациентов с данным эндокринным заболеванием, во многом определяя прогноз и качество жизни. В последние годы по мере усовершенствования методов топической диагностики процент оккультных опухолей имеет тенденцию к снижению, однако, несмотря на неоднократно проведенные обследования, примерно у 10–30% пациентов источник АКТГ-эктопированного синдрома остается неустановленным [3, 4].

В опубликованном ранее исследовании самой большой серии наблюдений пациентов с синдромом эктопической продукции АКТГ проведен детальный анализ клинического течения заболевания, а также проанализированы ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения [4], однако в настоящее время в литературе недостаточно данных, оценивающих вклад различных факторов в определение прогноза заболевания и риска развития неблагоприятных событий у больных с АКТГ-продуцирующими НЭО различной локализации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить прогностически значимые факторы, влияющие на выживаемость больных с АКТГ-эктопированным синдромом; провести анализ результатов хирургического лечения и длительного динамического наблюдения когорты пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) эндокринологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования. Ретроспективный набор материала осуществлялся с октября 2020 г. по май 2022 г. Глубина поиска составила 30 лет.

Исследуемые популяции

В исследование включены пациенты с установленным клиническим диагнозом АКТГ-эктопированного синдрома (МКБ-10: E24.3) в период с 1990 по май 2022 гг.

Критерии включения: мужской и женский пол, АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм, подтвержденный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [5] как минимум двумя лабораторными тестами: превышение верхней границы референсного интервала для свободного кортизола в суточной моче и/или кортизола в образце слюны, собранной в 23:00, или кортизола крови, взятого в 23:00, и/или отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона (отрезная точка 50 нмоль/л); концентрация АКТГ в утренние часы ≥10 пг/мл; отрицательный результат селективного забора крови из нижних каменных синусов с использованием стимуляционного агента (градиент АКТГ центр/периферия <2 до стимуляции и <3 после стимуляции десмопрессином), и/или отрицательный результат большой дексаметазоновой пробы (снижение уровня кортизола крови менее чем на 60% исходного после приема накануне 8 мг дексаметазона).

Критерии исключения: другие верифицированные формы гиперкортицизма.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Многоцентровое исследование с ретроспективным анализом данных.

Конечной точкой в разделе исследования, посвященном изучению предикторов выживаемости, считали летальный исход пациента от любых причин.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам с предварительно установленной локализацией НЭО выполнялось хирургическое лечение: операции на легких (лобэктомия, сегментэктомия) проводились в отделении торакальной хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова или в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, удалении опухоли переднего средостения — в отделении эндокринной хирургии НМИЦ эндокринологии, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина или в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена, удалении опухоли надпочечника и гемиколэктомия по поводу новообразования слепой кишки — в НМИЦ эндокринологии, удаление образования поджелудочной железы — в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, тиреоидэктомия — в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

В послеоперационном периоде взятие проб выполнялось на 1-е сутки, при нормализации показателей — через сутки вплоть до выписки пациента из стационара. При снижении показателей ниже референсных значений назначалась заместительная терапия глюкокортикоидными гормонами, в случае выполнения двусторонней адреналэктомии — дополнительно заместительная терапия минералокортикоидными гормонами.

Восьмидесяти пяти пациентам, включенным в исследование, для дифференциальной диагностики между болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом выполнялся селективный забор крови из нижних каменных синусов с использованием стимуляционного агента (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл) в дозе 8 мкг. Забор венозной крови из правого, левого нижних каменных синусов и нижней полой вены проводился одномоментно с экспозицией в 5 мин до введения десмопрессина в/в и 3 раза с интервалом в 3, 5 и 10 мин после введения десмопрессина в дозе 8 мкг [6]. В указанных интервалах времени кровь исследовалась на АКТГ. Лабораторная оценка концентрации уровня пролактина и АКТГ в венозной крови из нижних каменных и кавернозных синусов относительно концентрации этих гормонов в периферической пробе использовалась для контроля положения катетера. Градиент пролактина $\geq 1,5$ свидетельствовал об адекватной установке катетера [6]. Градиент АКТГ центр/периферия ≤ 2 до стимуляции и ≤ 3 после стимуляции десмопрессинном свидетельствовал в пользу АКТГ-эктопированного синдрома [7].

Методы

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал: утро 7,2–63,3 пг/мл, вечер 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводилось электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module

e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) — иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci.

Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение мультиспиральной компьютерной томографии, соматостатин-рецепторную сцинтиграфию и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной томографией в режиме «все тело» с ^{111}In -октреотидом, ^{123}I -метайодбензилгуанидином или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом и/или совмещенную позитронно-эмиссионную и компьютерную томографию с DOTA-конъюгированным радиофармпрепаратом (^{68}Ga -DOTA-TATE).

Диагноз верифицировался результатами патоморфологических исследований (гистологическое и иммуногистохимическое исследования операционного материала). Гистопатологический диагноз для каждой локализации первичной опухоли устанавливался в соответствии с критериями классификации НЭО Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Степень злокачественности НЭО определяли в соответствии с критериями ВОЗ на основании величины индекса пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki67) и митотического индекса в 10 репрезентативных полях зрения (2 мм²). Во всех случаях эктопическая продукция АКТГ опухолями подтверждалась иммуногистохимическим методом по экспрессии этого гормона в клетках удаленной опухоли [8].

Критерии оценки исходов

Все пациенты находятся на регулярном учете, что позволяет динамически контролировать их состояние. Факт летального исхода регистрировался по наличию данных медицинской документации, непосредственного контакта с родственниками пациента.

Критериями ремиссии АКТГ-эктопированного синдрома являлись: лабораторно подтвержденная надпочечниковая недостаточность (снижение кортизола крови утром ниже референсных значений) или нормализация уровня кортизола крови в раннем послеоперационном периоде, восстановление ритмов АКТГ и кортизола, нормализация уровней кортизола в суточной моче и/или слюне вечером, регресс клинических проявлений эндогенного гиперкортицизма в позднем послеоперационном периоде; отсутствие вторичных опухолевых очагов.

Отсутствие ремиссии заболевания, так же, как и рецидив АКТГ-эктопированного синдрома, устанавливались при наличии любых двух критериев: повышение уровня свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00, повышение концентрации свободного кортизола в суточной моче, отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона в сочетании или без с возвратом клинической картины гиперкортицизма или отсутствие регресса клинических проявлений эндогенного гиперкортицизма в случае исключения передозировки или введения экзогенных глюкокортикоидов; продолженный рост опухоли или признаки наличия опухолевой ткани по результатам инструментальных исследований и радионуклидных методов диагностики; появление вторичных очагов.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду редкости заболевания. Для представления количественных данных использована медиана (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25;Q75], максимальных и минимальных значений, качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Стьюдента для признаков, соответствующих закону нормального распределения, и критерия Манна–Уитни — для признаков, не соответствующих закону нормального распределения. Качественные переменные сравнивались между собой с помощью критерия Хи квадрат (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

С целью выявления предикторов использовался метод логистической регрессии с определением достоверной значимости (p), отношения шансов (Odds Ratio, OR) и доверительных интервалов (95% ДИ). Проводился однофакторный и многофакторный регрессионный анализ прогностических факторов выживаемости с применением регрессионной модели пропорционального риска Кокса для нахождения независимых влияний ряда потенциальных предикторов на выживаемость пациентов. Переменные включались в модель, если $p < 0,050$.

Для выявления прогностических пороговых значений отдельных предикторов использовался ROC-анализ. Анализируются следующие параметры: площадь под ROC-кривой (AUC), диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность. При интерпретации показателя AUC использовали общепризнанную экспертную шкалу. Отрезная точка выбиралась с помощью критерия Юдена (разность суммы диагностической чув-

ствительности и диагностической специфичности и единицы должна была быть максимальной для данной точки). Критический уровень статистической значимости для всех проверяемых гипотез был принят равным 0,050 ($p < 0,050$).

Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера, кривые выживаемости сравнивали при помощи лог-рангового критерия.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола №12 от 29.06.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включен 151 пациент (92 женщины, 59 мужчин). Медиана периода наблюдения пациентов — 50 мес [13; 91] с максимальным сроком наблюдения 382 мес. Возраст больных на момент диагностики заболевания составил от 12 до 76 лет (Me 40 лет [28; 54]). Длительность заболевания с момента появления симптомов до верификации диагноза варьировала от 2 до 180 мес (Me 17 мес [7; 44]), в среднем — 32,2 мес. Циклическое течение эндогенного гиперкортицизма, установленное на основании анализа анамнестических данных, а также подтвержденное результатами лабораторных исследований, зафиксировано в 11 случаях (7,3%). Общая характеристика пациентов с различной локализацией АКТГ-продуцирующих НЭО сведена в табл. 1. Локализация источника эктопической продукции АКТГ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО различной локализации

Локализация НЭО	Число женщин/мужчин	Средний возраст установили диагноза, лет	Длительность симптомов до установки диагноза, мес	Период наблюдения, мес Me [Q1; Q3] (min; max)	Ki-67, % Me [Q1; Q3] (min; max)	Мета-стазы	Рецидив	Летальный исход
Легкое	51/41	42±15	Me 22 [8; 48] (2; 180)	Me 62 [19,3; 103] (1; 382)	Me 2,6 [1,2; 6,0] (0,5; 18,8)	12/92	16/69	15/92
Тимус	11/6	31±12,9	Me 13 [5,5; 37,5] (3; 76)	Me 54 [26,5; 67,5] (2; 118)	Me 18 [15; 32,3] (3,8; 50)	13/17	5/7	10/17
Надпочечник	4/1	51,2±9,6	Me 26 [13,5; 48] (9; 62)	(68; 127)	Me 3 [3; 14] (3; 24)	–	–	–
Поджелудочная железа	8/0	41,8±12,0	Me 14 [5; 55,5] (4; 60)	Me 8 [5,3; 38,8] (2; 162)	(1;6)	3/8	–	4/8
Слепая кишка	1/0	53	12	16	0,0	1/1	–	1/1
Червеобразный отросток	1/0	20	48	165	18,7	1/1	–	–
МРЩЖ	1/0	40	22	12	22,0	1/1	–	1/1

Примечание: НЭО — нейроэндокринная опухоль; МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы.



Рисунок 1. Локализация источника эктопической продукции АКТГ.

представлена на рис. 1. Длительность периода наблюдения пациентов с неустановленным первичным опухолевым очагом составила от 1 до 134 мес (Me 18 мес [8; 54]).

Среди осложнений в активной стадии заболевания преобладали артериальная гипертензия (n=127 (84,1%)), сахарный диабет (n=84 (55,6%)), остеопороз (n=89 (58,9%)) с развитием низкотравматичных переломов в 66 случаях, заболевания сердечно-сосудистой системы (n=79 (52,3%)), включавшие стероидную кардиомиопатию, различные нарушения ритма и проводимости, хроническую сердечную недостаточность.

Лечение пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом и отдаленные результаты наблюдения

На момент исследования первичный очаг эктопической продукции АКТГ удален у 101 больного (66,9%). Радикальное хирургическое лечение не удалось провести 9 пациентам, среди них 4 имели НЭО поджелудочной железы с опухолевой инвазией крупных сосудов, магистральных венозных стволов и множественными метастазами в печени, 3 пациента — с НЭО тимуса и метастатическим поражением костей скелета, легких, лимфатических узлов, канцероматозом брюшины, у одной пациентки также верифицирован метастаз НЭО тимуса в яичнике, еще в 2 случаях НЭО бронхолегочной локализации радикальное хирургическое удаление невозможно вследствие особенностей расположения, характера роста объемного образования и высокого риска интраоперационных осложнений. Одна пациентка с НЭО легкого отказалась от хирургического вмешательства и умерла через 24 мес от осложнений новой коронавирусной инфекции в возрасте 72 лет.

Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям выполнена 42 пациентам (27,8%), из них 15 больных до установления локализации АКТГ-продуцирующей НЭО первоначально были подвергнуты операции в связи с тяжелым течением эндогенного гиперкортицизма и 15 пациентов — с неустановленной локализацией первичного опухолевого очага, остальным 12 пациентам с выраженными проявлениями гиперкортицизма удаление обоих надпочечников проведено в период рецидива заболевания после хирургического лечения первичного

опухолевого очага и неудовлетворительных результатов длительной медикаментозной терапии и/или прогрессирования, несмотря на проводимую химиотерапию и/или лучевую терапию.

Для контроля симптомов эндогенного гиперкортицизма 55 пациентов (36,4%) получали медикаментозную терапию, из них 38 больных — аналоги соматостатина пролонгированного действия (октреотид 20–40 мг (n=28), ланреотид 120 мг (n=10)), в 24 случаях назначались ингибиторы стероидогенеза (кетоканазол 400–800 мг/сут (n=23), 1 больной получал мифепристон 300 мг/сут). Семи пациентам проводилась комбинированная терапия вышеперечисленными препаратами из различных фармакологических групп. Длительность приема медикаментозной терапии составила от 2 до 111 мес (Me 18,5 мес [10,8; 32,5]) среди пациентов, получавших аналоги соматостатина, и от 2 до 48 мес (Me 11,5 мес [3,8; 26]) в подгруппе пациентов, получавших блокаторы стероидогенеза. В структуре больных, которым назначалась медикаментозная терапия, 35 — с НЭО бронхолегочной локализации, 7 — с НЭО тимуса, 2 — с локализацией НЭО в поджелудочной железе, 1 — в надпочечнике, 10 — с НЭО неустановленной локализации. 14 больным потребовалось назначение химиотерапии, еще 5 пациентам проведена адъювантная лучевая терапия.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы в кости, печень, поджелудочную железу, почки, яичник, легкие, распространяющиеся на плевру, брюшину, выявлены в 23,2% случаев (35 пациентов).

Рецидив заболевания после удаления АКТГ-продуцирующей НЭО наблюдался в 24,4% (n=21/86) в сроки от 155 до 2653 дней (Me 899 дней [279; 1442]), у 15 больных никогда не регистрировалась ремиссия заболевания, что в подавляющем большинстве случаев (n=10/15) было обусловлено наличием вторичных опухолевых очагов. По результатам проведенного исследования, наиболее часто рецидивировали НЭО тимуса — в 71,4% случаев (5/7). Рецидивы НЭО бронхолегочной локализации наблюдались значительно реже — в 23,2% (16/60). Случаев рецидива НЭО других локализаций не наблюдалось. Долгосрочная ремиссия сохранилась у 64 пациентов, что

Таблица 2. Исследованные параметры в группах выживших и умерших пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом

Параметр	Выжившие	Умершие	p
Пол мужской	47 (43,5%)	11 (26,2%)	0,062
Пол женский	61 (56,5%)	31 (73,8%)	
Возраст установки диагноза, лет	39 [26; 53]	52,5 [37,5; 60,3]	0,001*
Длительность заболевания до момента установки диагноза	22 [8; 47,5]	12,5 [6; 39,5]	0,075
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 [23,9; 31,8]	27,6 [24; 31,1]	0,870
Двусторонняя адrenaлэктомия			
Выполнялась	27 (25%)	14 (33,3%)	0,314
Не выполнялась	81 (75%)	28 (66,7%)	
Локализация НЭО			
НЭО легкого	76 (83,5%)	15 (16,5%)	0,001*
НЭО тимуса	7 (41,2%)	10 (58,8%)	0,007*
НЭО надпочечника (феохромочитома)	5 (100%)	0	0,322
НЭО поджелудочной железы	4 (50%)	4 (50%)	0,220
НЭО слепой кишки	0	1 (100%)	1,000
НЭО червеобразного отростка	1 (100%)	0	1,000
Медуллярный рак щитовидной железы	0	1 (100%)	1,000
Неустановленная локализация	15	11	0,093
Индекс Ki-67, %	3,0 [1,5; 8,1]	11,0 [2,0; 21]	0,024*
Регионарные и отдаленные метастазы			
Есть метастазы	13 (12%)	22 (52,4%)	<0,001*
Нет метастазов	95 (88%)	20 (47,6%)	
Осложнения в активной стадии заболевания			
I. Артериальная гипертензия			
Есть артериальная гипертензия	89 (82,4%)	37 (88,1%)	0,466
Нет артериальной гипертензии	19 (17,6%)	5 (11,9%)	
II. Заболевания сердечно-сосудистой системы			
Имеются	49 (45,4%)	29 (69%)	0,011*
Отсутствуют	59 (54,6%)	13 (31%)	
III. Сахарный диабет			
Есть сахарный диабет	55 (50,9%)	29 (69%)	0,066
Нет сахарного диабета	53 (49,1%)	13 (31%)	
IV. Остеопороз			
Нормальная минеральная плотность кости или остеопения, переломов нет	46 (42,6%)	16 (38,1%)	0,572
Остеопороз без переломов	13 (12%)	10 (23,8%)	
Остеопороз с множественными низкотравматическими переломами	49 (45,4%)	16 (38,1%)	
Лабораторные обследования на момент установки диагноза			
АКТГ в 8:00, пг/мл	135,5 [101,5; 187,4]	190 [136; 275,3]	0,001*
АКТГ в 23:00, пг/мл	115,4 [87,0; 167,8]	148,1 [107,5; 207,7]	0,010*
Кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	70,1 [42,3; 111,5]	161,2 [95,0; 434,6]	<0,001*
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2780 [1738; 5089]	4670 [2635; 7749,1]	0,007*
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	1196 [912,5; 1425,8]	1165,5 [1049,1; 1438,3]	0,431

Примечание: * — показатели в обеих группах статистически значимо различались.

составило 74,4%. Длительность ремиссии в среднем была равной 67,6 мес (2097 дней), с Ме 53,5 мес [24; 105,3]), максимально 318 мес (Ме 1685,5 дня [744; 3268,8]). В послеоперационном периоде нам не удалось получить информацию об 1 пациенте, в связи с чем мы не располагаем данными о радикальности проведенного хирургического лечения.

Летальные исходы наступили у 42 пациентов (28%) в возрасте от 27 до 81 года, среди них 21 больной (50%) умер от полиорганной недостаточности вследствие прогрессирования заболевания, 6 пациентов — вследствие тромбоза легочной артерии, в 5 случаях причиной смерти стали сердечно-сосудистые события (2 пациента умерли на 9-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства вследствие острого нарушения мозгового кровообращения с развитием отека, дислокации и вклинения головного мозга в большое затылочное отверстие, у 2 пациентов констатирована внезапная сердечная смерть, 1 больная умерла вследствие обширного инфаркта миокарда), в 2 случаях смерть наступила в результате массивного кровотечения в послеоперационном периоде, в 1 случае причиной летального исхода стал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившийся на 10-е сутки после двусторонней адреналэктомии, 3 пациента умерли от осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19), у 1 больной летальный исход наступил через 6 мес после перелома шейки бедра в возрасте 81 года, причина смерти 3 пациентов неизвестна. В 10 случаях первичный опухолевый очаг оставался неустановленным даже после проведения аутопсии. 26 пациентов умерли в активной стадии заболевания, из них у 6 отсутствовала ремиссия после удаления первичного опухолевого очага, так как имелись регионарные и отдаленные метастазы.

Факторы, ассоциированные с развитием неблагоприятного исхода

За период наблюдения, максимально составивший 31 год и 8 мес, летальный исход наступил у 42 пациентов,

1 пациент выбыл из наблюдения. Таким образом, оценка предикторов выживаемости и летальных исходов проводилась на выборке из 150 пациентов. Средний возраст выживших составил $47,0 \pm 15,2$ против $53,5 \pm 15,6$ года у умерших ($p=0,022$). Время до наступления летального исхода с момента постановки диагноза составило в среднем 32 мес, Ме 16,5 мес [7; 54]. Влияния пола на выживаемость не выявлено: скончались 19% мужчин, включенных в исследование, и 34% женщин ($p=0,062$). Описательная статистика и результаты сравнения групп выживших и умерших пациентов по изученным параметрам, включенным в анализ предикторов выживаемости, представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, пациенты двух групп сравнения достоверно различались по многим клиническим и лабораторным параметрам, а также по локализации АКТГ-секретирующей НЭО. Так, например, возраст установки диагноза АКТГ-эктопированного синдрома в подгруппе умерших больных оказался значительно больше ($p=0,001$), у лиц с летальным исходом также чаще регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы ($p=0,011$), однако частота других осложнений эндогенного гиперкортицизма статистически значимо не различалась в подгруппах выживших и умерших. В подгруппе пациентов, у которых наступил летальный исход, выявлены более высокие значения АКТГ и кортизола. Кроме того, регионарные и отдаленные метастазы статистически значимо чаще отмечались в подгруппе умерших больных ($p<0,001$), так же, как и индекс Ki-67 в удаленных опухолевых тканях был выше у данной категории пациентов ($p=0,024$).

Результаты ROC-анализа с определением площади под кривой операционных характеристик (AUC — Area Under Curve) для возраста диагностики заболевания и гормональных показателей как для предикторов летального исхода, а также соответствующие значения чувствительности и специфичности для оптимальных точек разделения (cut-off) представлены в табл. 3. По результатам ROC-анализа наибольшей прогностической ценностью обладала

Таблица 3. Результаты ROC-анализа достоверных предикторов развития летального исхода

Параметр, точка разделения (cut-off)	ДЧ, %	ДС, %	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптоматическая значимость	Асимптоматический 95% доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст ≥ 51 года	54,8	73,1	0,673	0,048	0,001	0,578	0,767
АКТГ 8:00 $\geq 145,2$ пг/мл	73,8	61,3	0,683	0,049	0,001	0,587	0,779
АКТГ 23:00 $\geq 128,1$ пг/мл	64,3	59,4	0,636	0,049	0,010	0,540	0,733
Кортизол в слюне в 23:00 $\geq 122,2$ нмоль/л	67,6	81,1	0,783	0,044	0,000	0,696	0,869
Кортизол в суточной моче ≥ 4564 нмоль/сут	53,7	69,9	0,644	0,052	0,007	0,542	0,745

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ Кокса предикторов летального исхода

Фактор	Переменные в уравнении						ДИ 95,0% для Exp(B)	
	B	SE	Wald	статисти- ческая связь	Значимость	Exp(B)	нижняя	верхняя
Возраст на момент установки диагноза ≥ 51 года	1,502	0,399	14,192	1	0,000	4,493	2,056	9,818
НЭО бронхолегочной локализации	-1,269	0,440	8,336	1	0,004	0,281	0,119	0,665
НЭО тимуса	0,556	0,541	1,058	1	0,304	1,120	0,087	14,427
Наличие метастазов	0,912	0,398	5,254	1	0,022	2,489	1,141	5,427
АКТГ 8:00 $\geq 145,2$ пг/мл	0,080	0,720	0,012	1	0,911	1,084	0,264	4,446
АКТГ 23:00 $\geq 128,1$ пг/мл	0,939	0,583	2,596	1	0,107	2,557	0,816	8,012
Кортизол в слюне в 23:00 $\geq 122,2$ нмоль/л	0,913	0,459	3,962	1	0,047	2,493	1,014	6,128
Кортизол в суточной моче ≥ 4564 нмоль/сут	0,736	0,678	1,180	1	0,277	2,088	0,553	7,882
Сердечно-сосудистые заболевания в активной стадии гиперкортицизма	0,363	0,363	1,002	1	0,317	1,438	0,706	2,930

Примечание: B — коэффициент в регрессии Кокса; SE — стандартная ошибка для коэффициента регрессии Кокса; Wald — χ^2 Вальда проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск летального исхода, связанный с данной переменной, равен единице; значимость — достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; Exp(B) — отношение шансов, представляет собой повышенный или пониженный риск достижения конечной точки (летальный исход) в любой момент времени, связанный с единичным увеличением соответствующего ему параметра, с учетом эффекта всех остальных предикторов; Exp(B) > 1 означает повышенный шанс наступления неблагоприятного исхода (то есть фактор имеет прямую связь с наступлением летального исхода); Exp(B) < 1 — пониженный шанс достижения конечной точки в ходе исследования (то есть фактор является протективным и имеет обратную связь с вероятностью наступления неблагоприятного исхода); НЭО — нейроэндокринная опухоль.

концентрация свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 ч, на момент верификации эндогенного гиперкортицизма вследствие АКТГ-эктопированного синдрома до хирургического или медикаментозного вмешательства: AUC составила 0,783; 95% ДИ 0,696–0,869, что свидетельствует о хорошей диагностической точности. При оценке диагностических параметров было определено, что оптимальное пороговое значение, то есть точка cut-off для кортизола в вечерней слюне, составляет 122,2 нмоль/л. Превышение показателя более 122,2 нмоль/л предсказывает риск летального исхода с чувствительностью 67,6% и специфичностью 81,1%.

Анализ ROC-кривых для остальных показателей продемонстрировал низкую диагностическую ценность, что не позволяет рассматривать данные параметры в качестве высокоточных предикторов неблагоприятного исхода (табл. 3). AUC для индекса Ki-67 по результатам ROC-анализа составила 0,664 (95% ДИ 0,500–0,828), однако пересекает диагональную опорную линию, демонстрируя низкую диагностическую ценность данного параметра, что может быть обусловлено недостаточным количеством наблюдений и большим разбросом значений для опухолей различных локализаций. Возможно, при наборе большей исследуемой группы индекс Ki-67 мог показать независимое прогностическое значение в нашей когорте пациентов.

Таким образом, в результате пошагового логистического регрессионного анализа отобрана модель с независимыми предикторами, повышающими риск наступления летального исхода, уровень значимости которых

не достигал 0,050, включившая 9 факторов, из которых 4 сохранили статистическую значимость в составе многофакторной регрессионной модели Кокса пропорционального риска наступления неблагоприятного исхода. Итоговые результаты многофакторной регрессионной модели Кокса представлены в табл. 4. Исходя из анализа, значимое влияние на выживаемость больных с АКТГ-эктопированным синдромом оказывают возраст установки диагноза, в частности возраст ≥ 51 года является неблагоприятными фактором (OR 4,493; 95% ДИ 2,056–9,818; $p < 0,001$); локализация НЭО, причем НЭО бронхолегочной локализации, наоборот, является протективным фактором (OR 0,281; 95% ДИ 0,119–0,665; $p = 0,004$); в то время как наличие метастазов (OR 2,489; 95% ДИ 1,141–5,427; $p = 0,022$), а также концентрация свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00 ч, $\geq 122,2$ нмоль/л (OR 2,493; 95% ДИ 1,014–6,128; $p = 0,047$) (рис. 2) являются неблагоприятными факторами.

Общая выживаемость пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом в зависимости от локализации НЭО представлена на рис. 3. Существующие различия между группами по изучаемому показателю признаны статистически значимыми, $p\text{Log-Rank} < 0,001$. Пациенты с бронхолегочными карциноидами имели достоверно лучшую выживаемость по сравнению с НЭО других локализаций ($p = 0,006$). Выживаемость больных с оккультными НЭО была сопоставимой с выживаемостью больных с локализацией НЭО в поджелудочной железе ($p = 0,387$) и не отличалась от выживаемости пациентов с НЭО тимуса ($p = 0,755$).

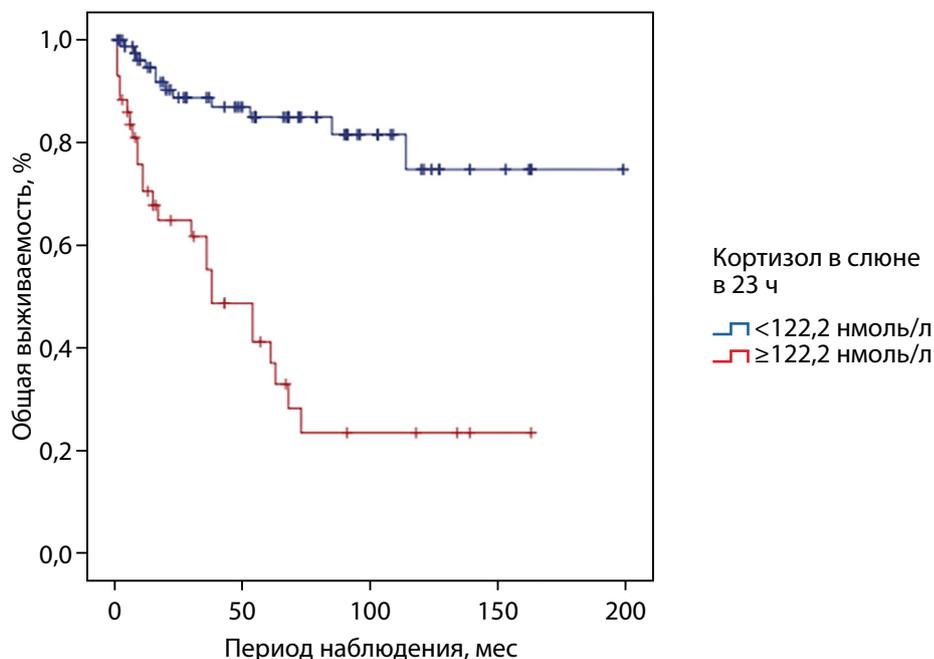


Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от концентрации кортизола в вечерней слюне.

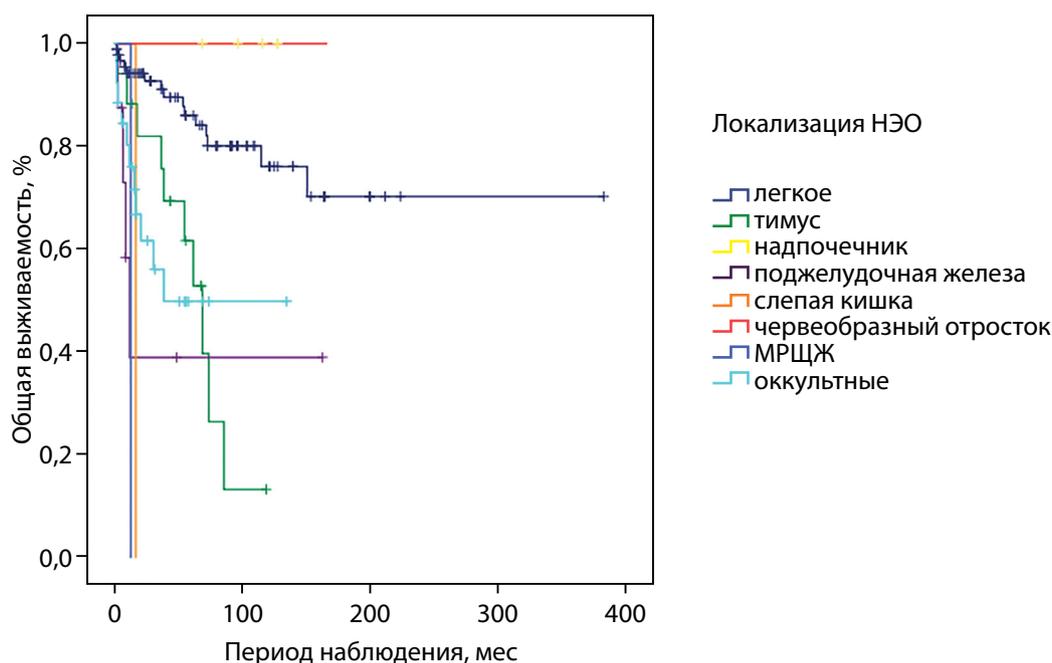


Рисунок 3. Общая выживаемость пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом в зависимости от локализации НЭО (кривые выживаемости Каплана–Майера).

При анализе полученных показателей выживаемости выявлено, что 3- и 5-летняя выживаемость пациентов с локализацией НЭО в легком составила 93 и 86% соответственно, для НЭО тимуса эти показатели были 82 и 60% соответственно. Достоверно худшие показатели 3- и 5-летней выживаемости имели пациенты с неустановленным источником АКТГ-эктопированного синдрома — 56 и 50% соответственно. Ввиду того, что медиана периода наблюдения пациентов с НЭО поджелудочной железы составила 8 мес, а средний период наблюде-

ния — 31 мес, показатели общей выживаемости для данной подгруппы больных рассчитаны не были.

Медиана выживаемости пациентов с отдаленными метастазами составила 56 мес [41,3; 66,7]. Показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных без метастазов составили 85 и 83% против 70 и 50% соответственно при наличии вторичных опухолевых очагов. Выраженная тенденция к более низким показателям выживаемости наблюдалась в подгруппе пациентов с НЭО тимуса и наличием отдаленных метастазов: 3- и 5-летняя

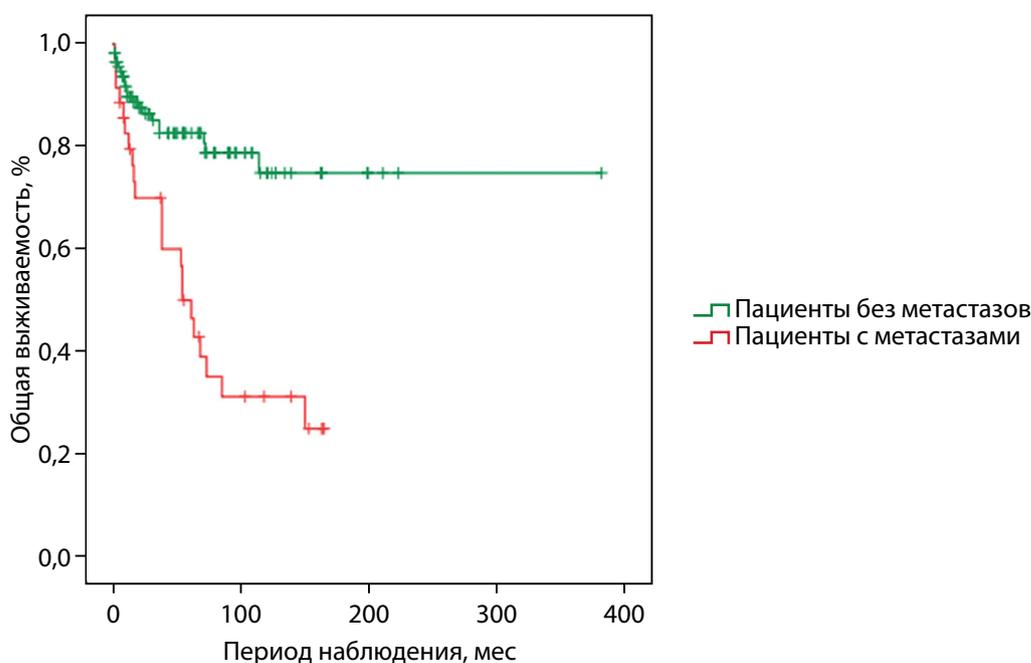


Рисунок 4. Общая выживаемость пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

выживаемость составила 77 и 59% против 90 и 70% соответственно для пациентов с бронхолегочными карциномами (рис. 4).

Мы также провели оценку влияния двусторонней адреналэктомии на выживаемость больных. Двусторонняя адреналэктомия, как правило, проводилась наиболее тяжелым пациентам по жизненным показаниям. В нашей когорте двусторонняя адреналэктомия проводилась у впервые выявленных пациентов в связи с тяжелым течением гиперкортицизма НЭО ($n=15$), в том числе при неустановленной локализации новообразования ($n=15$) или в период рецидива заболевания ($n=12$). При сравнении пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию из-за более тяжелого течения гиперкортицизма, с теми, кому такое лечение не выполнялось ($n=109$), не было выявлено статистически значимых различий по показателям выживаемости, как и не получено достоверных различий при сравнении одновременно между всеми группами ($p\text{Log-Rank}=0,401$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа представляет собой первое крупное исследование в России, посвященное анализу предикторов выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом. Главным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов, позволивший выделить из множества потенциальных предикторов наиболее влиятельные, независимо ассоциированные с выживаемостью пациентов в отдаленном периоде наблюдения.

Установлено, что более молодой возраст на момент диагностики заболевания является независимым прогностическим фактором выживаемости. В нашем исследовании пороговое значение возраста установки диагно-

за, достоверно повышающее риск неблагоприятного исхода, составило ≥ 51 года. Подобные результаты были получены в исследовании Davi M.B. и соавт. [9], включившем 110 больных с АКТГ-эктопированным синдромом. Пациенты в возрасте ≥ 60 лет на момент диагностики заболевания имели достоверно худший прогноз в сравнении с более молодыми пациентами. Общая 5-летняя выживаемость в данной подгруппе составила 52% против 81% для больных, возраст которых на момент установки диагноза не превышал 40 лет, и 77% для тех, чей возраст находился в диапазоне от 40 до 59 лет ($p=0,016$).

В ходе настоящего исследования высокую прогностическую значимость в определении риска летального исхода продемонстрировала концентрация свободного кортизола в слюне в вечернее время суток. Стоит отметить, что в однофакторных регрессионных моделях другие гормональные показатели, стандартно оцениваемые у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, также достоверно ассоциировались с выживаемостью больных, однако только кортизол слюны сохранил статистическое значение в многофакторной модели. Превышение отрезной точки в 122,2 нмоль/л, что в 12,7 раза выше значения верхней границы референсного интервала, ассоциировано с высоким риском развития летального исхода.

Аналогично нашему исследованию в работе Davi M.B. и соавт. [9] ряд факторов, показавших ассоциацию с выживаемостью больных с АКТГ-продуцирующими НЭО, был сопоставим с набором факторов, полученных нами в однофакторном анализе, предшествовавшем построению многофакторной модели. Так, например, в вышеупомянутом исследовании худшую выживаемость имели пациенты с более чем 5-кратным увеличением концентрации свободного кортизола в суточной моче ($p=0,005$),

а также больные с >5-кратным превышением верхней границы референсного интервала для АКТГ ($p=0,001$). Стоит отметить, что первый фактор сохранил свою прогностическую значимость в многофакторной модели. Кроме того, в однофакторной модели вероятность летального исхода оказалась выше в подгруппе с >3-кратным увеличением кортизола в утренние часы ($p<0,001$). Аналогичные результаты были получены в другом зарубежном исследовании, хотя влияние данного фактора отмечено только при однофакторном, но не многофакторном анализе [10]. В нашей работе мы не проводили измерение кортизола в крови в ранние утренние часы ввиду низкой диагностической информативности данного теста, следовательно, прогностическая значимость данного показателя нами не оценивалась.

Выраженный гиперкортицизм в подавляющем большинстве случаев сопровождается развитием широкого спектра осложнений, что значительно ухудшает прогноз и приводит к стойкой инвалидизации. В нашей работе при проведении однофакторного регрессионного анализа было установлено, что факт наличия у пациента сердечно-сосудистого осложнения увеличивал риск неблагоприятного исхода, однако другие осложнения заболевания статистически значимо не различались между группами. Напротив, в исследовании Lase I. и соавт. [10] отношение шансов летального исхода было выше при наличии сахарного диабета, однако в многофакторном анализе данный фактор не оказывал достоверного влияния на выживаемость. В другой работе, Davi M.B. и соавт. [9], единственным отрицательным прогностическим фактором было также развитие у пациента сахарного диабета ($p=0,0146$). Факт наличия других сопутствующих заболеваний не показал достоверной связи с летальным исходом. В этом же исследовании высокую значимость в определении прогноза продемонстрировало наличие вторичных опухолевых очагов. Пациенты с метастазами имели достоверно худший прогноз, что согласуется с результатами, полученными в нашей работе. Показатели 5-летней выживаемости при прогрессировании опухолевого процесса и наличии вторичных опухолевых очагов в нашем исследовании были аналогичны результатам зарубежных исследователей, где показатель 5-летней выживаемости составляет от 47 до 60% [9, 11, 12].

Согласно данным литературы, НЭО бронхолегочной локализации являются наиболее частой причиной АКТГ-эктопированного синдрома [13, 14], что подтверждают результаты проведенного нами исследования, в котором опухоли данной локализации были выявлены в 60,9% случаев. Хирургическое лечение НЭО, являющейся источником эктопической продукции АКТГ, является основным методом лечения АКТГ-эктопированного синдрома [15]. Как показало наше исследование, радикальное удаление первичного опухолевого очага позволяет добиться ремиссии заболевания в 74,4% случаев, что значительно выше, чем сообщалось в литературе. Наилучшим послеоперационным прогнозом обладают высокодифференцированные НЭО бронхолегочной локализации, частота развития рецидивов не превышает 25%. Кроме того, пациенты с бронхолегочными карциномами имели достоверно лучшую выживаемость по сравнению с НЭО других локализаций, что также подтвержда-

ется в работах зарубежных исследователей [3, 9, 12]. Примечательно, что выживаемость пациентов с НЭО неустановленной локализации и НЭО поджелудочной железы в нашем исследовании была сопоставимой в отличие от результатов, полученных Ilias I. и соавт. [3], где больные с оккультными НЭО, напротив, имели лучшие показатели выживаемости, практически сопоставимые с выживаемостью пациентов с бронхолегочными карциномами. В нашем исследовании исход для НЭО поджелудочной железы, так же, как и для НЭО тимуса, был значительно хуже по сравнению с бронхолегочными карциномами, что выражалось в более низкой частоте хирургического лечения, низких показателях выживаемости и большей частоте прогрессирования заболевания с развитием отдаленных метастазов.

Вопрос о выполнении двусторонней адреналэктомии у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом при наличии выраженного гиперкортицизма, связанных с ним осложнений, метастазов или в случае невозможности обнаружения первичного опухолевого очага остается особенно актуальным. Почти 30% пациентов в нашей когорте подверглись данной операции, из них в 71,4% случаев двусторонняя адреналэктомия проводилась в качестве первого метода лечения, и только в половине случаев впоследствии удалось установить локализацию НЭО. В опубликованном ранее исследовании пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом, перенесшие двустороннюю адреналэктомию, имели лучшую выживаемость по крайней мере в первые 2 года, что подчеркивает важность быстрого контроля гиперкортицизма. Несмотря на то что мы не выявили достоверных различий по выживаемости, двусторонняя адреналэктомия является единственным эффективным методом, позволяющим добиться быстрого наступления терапевтического эффекта, избавив пациента от всего спектра проявлений и осложнений гиперкортицизма.

Клиническая значимость результатов

На основе анализа большого клинического материала и метода логистической регрессии, направленного на пошаговый отбор наиболее значимых предикторов с проведением оценки прогностической ценности получаемого в модели результата, определена совокупность наиболее значимых предикторов летальности пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, а также выявлены диагностические пороговые уровни для признаков, имеющих количественное выражение, что определяет достоверность, уникальность и значимость результатов исследования. Полученные данные позволяют выделить группу высокого риска, требующую более тщательного наблюдения, оптимизации подходов к диагностике и выбору оптимальных методов лечения.

Ограничения исследования

С ретроспективным дизайном связано значительное количество пропусков в данных, не позволившее включить в многомерный анализ, в частности, такой перспективный предиктор, как индекс пролиферативной активности Ki-67. По ряду ограничительных причин полученные в ходе исследования кривые выживаемости для индивидуального прогноза продолжительности жизни должны быть использованы с осторожностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предикторами выживаемости пациентов с АКГТ-эктопированным синдромом являются возраст установки диагноза, локализация НЭО, метастазы и концентрация свободного кортизола в вечерней слюне исходно на момент установки диагноза до хирургического или медикаментозного вмешательства. Диагностика и профилактика осложнений заболевания и жизнеугрожающих состояний у пациентов с выраженным гиперкортицизмом должна проводиться безотлагательно во избежание летального исхода. Учитывая, что не всегда назначение комбинированных схем медикаментозной терапии позволяет достичь контроля и ремиссии гиперкортицизма, оптимальным решением в ряде случаев является выполнение двусторонней адреналэктомии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398-П).

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

Участие авторов. Голоунина О.О. — сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание основного текста рукописи; Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. — концепция и дизайн исследования, научное руководство проводимым исследованием, ведение пациентов, редактирование текста рукописи; Пикунов М.Ю. — хирургическое лечение пациентов с нейроэндокринными опухолями бронхолегочной локализации, редактирование текста рукописи; Кузнецов Н.С. — выполнение двусторонней адреналэктомии, редактирование текста рукописи; Маркович А.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Фадеев В.В. — ведение пациентов, редактирование текста рукописи; Мельниченко Г.А., Дедов И.И. — редактирование текста, одобрение финальной версии 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

- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-927. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
- Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015;386(9996):281. doi: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S44336>
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-4962. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2527>
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКГТ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1171-1178. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1171-1178. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>
- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Роль градиента пролактина и АКГТ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКГТ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 3-10. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>
- Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКГТ-зависимого эндогенного гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 35-40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):35-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955635-40>
- Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):115-154. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
- Davi' MV, Cosaro E, Piacentini S, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):453-461. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0809>
- Lase I, Strele I, Grönberg M, et al. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones*. 2020;19(3):351-360. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00163-z>
- Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, et al. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):271-280. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0968>
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: Clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-377. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542>
- Lococo F, Margaritora S, Cardillo G, et al. Bronchopulmonary Carcinoids causing Cushing Syndrome: Results from a Multicentric Study Suggesting a More Aggressive Behavior. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;64(02):172-181. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555125>
- Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, et al. Ectopic Cushing syndrome: A 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocrine Practice*. 2017;23(8):907-914. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161677.OR>
- Пикунов М.Ю., Печетов А.А., Голоунина О.О., и др. Особенности подготовки и хирургических аспектов лечения пациентов с АКГТ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями легких // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №2. — С. 4-12. [Pikunov MY, Pechetov AA, Golounina OO, et al. Features of preparation and surgical aspects of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine lung tumors. *Endocrine Surgery*. 2021;15(2):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12721>

Рукопись получена: 09.07.2022. Одобрена к публикации: 15.08.2022. Опубликовано online: 31.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Голоунина Ольга Олеговна [Olga O. Golounina]**; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; SPIN-код: 7793-2123; e-mail: olga.golounina@mail.ru

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Пикунов Михаил Юрьевич, к.м.н. [Michail Yu. Pikunov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0559-4461>;

SPIN-код: 2337-5066; e-mail: pikunov@ixv.ru

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н. [Alla A. Markovich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5548-1724>;

e-mail: a-markovich@yandex.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Марова Евгения Ивановна, д.м.н., профессор [Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-4157>; e-mail: marova-e@mail.ru

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., профессор [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; SPIN-код: 8412-1098; e-mail: kuznetsov-enc@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

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

Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038;

e-mail: teofrast2000@mail.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician

of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280;

e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Пикунов М.Ю., Маркович А.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Предикторы выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 30-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13144>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Pikunov MY, Markovich AA, Dzeranova LK, Marova EI, Kuznetsov NS, Fadeev VV, Melnichenko GA, Dedov II. Survival predictors in patients with ectopic acth syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):30-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13144>

РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ

© А.А. Рыбакова, Н.М. Платонова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, А.Р. Елфимова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Беременность — состояние, при котором происходят важные структурные и физиологические изменения щитовидной железы. В связи с этим экспертами Американской и Европейской тиреологических ассоциаций рекомендована разработка специфических референсных интервалов тиреоидных гормонов у беременных женщин с учетом природных и социально географических особенностей исследуемого региона.

ЦЕЛЬ. Предложить референсные интервалы для тиреотропного гормона (ТТГ) у беременных женщин, проживающих в условиях легкого дефицита йода (в центральных регионах РФ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В наблюдательное многоцентровое поперечное сплошное исследование были включены 2008 здоровых беременных женщин на разных сроках беременности, проживающих в трех сопоставимых по степени тяжести дефицита йода регионах РФ (Москва, Иваново, Смоленск). У всех беременных женщин определяли уровни ТТГ, антител к тиреоидной пероксидазе, антител к тиреоглобулину в сыворотке крови, экскреции йода с мочой в утренней порции мочи (церий-арсенитным методом). Женщины, имеющие повышенный титр антител к тиреопероксидазе и/или антител к тиреоглобулину по результатам обследования, исключались из исследования (245 женщин). Исследование проводилось с августа 2018 по декабрь 2020 гг., конечным результатом исследования явилась оценка верхнего и нижнего уровней ТТГ и ее сопоставление с йодной обеспеченностью беременных женщин. Результаты оценивались с помощью расчета 2,5 и 97,5 перцентилей. Статистически значимыми предполагались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Нами подтверждено наличие йодного дефицита на исследуемых территориях. Медианная концентрация йода в моче составила в Москве 106 мкг/л, в Иваново — 119 мкг/л, в Смоленске — 134 мкг/л. Пациенткам при первичной постановке на учет в женской консультации был рекомендован прием физиологических доз калия йодида 150–200 мкг в сутки. Женщины были разделены на 2 группы в соответствии с уровнем йодурии. В группе с оптимальным уровнем йодурии уровень ТТГ составил в I триместре 0,006–3,36, во II триместре — 0,20–3,74, в III триместре — 0,33–3,68 мМЕ/л. В группе с легким йодным дефицитом: в I триместре — 0,11–3,00, во II триместре — 0,22–3,78, в III триместре — 0,07–3,04 мМЕ/л. При статистическом анализе данных было выявлено, что при сопоставлении уровней ТТГ по триместрам в зависимости от места проживания статистической разницы не выявлено ($p = 0,239$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам нашего исследования получены данные о том, что уровень ТТГ у здоровых беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ, сопоставимых по степени тяжести природного йодного дефицита, не превышает 3,8 мМЕ/л во всех триместрах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотропный гормон; беременность; йодурия; йодный дефицит.

REFERENCE INTERVALS OF THYROID-STIMULATING HORMONE IN PREGNANT WOMEN LIVING IN THE CENTRAL REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

© Anastasia A. Rybakova, Nadezhda M. Platonova, Natalya M. Malysheva, Larisa V. Nikankina, Alina R. Elfimova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Pregnancy is a condition with important structural and physiological changes in the thyroid gland. In this regard, experts of thyroid associations have recommended developing specific reference intervals taking into account the natural and socio-geographical characteristics of the region under study.

AIM: To conduct an epidemiological analysis and evaluate TSH reference intervals in pregnant women living in the central regions of the Russian Federation with mild iodine deficiency.

MATERIALS AND METHODS: We have conducted the observational multicenter cross-sectional study included 2008 healthy pregnant women at different trimesters of pregnancy, from three regions of the Russian Federation (Moscow, Ivanovo and Smolensk). We assessed the level of thyroid-stimulating hormone, antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to serum thyroglobulin, the level of iodine concentration in the morning portion of urine (cerium arsenic method) and we have conducted a questionnaire (date birth and gestational age). Women with elevated titers of anti-TPO and/or anti-TG antibodies were excluded from the study (245 women). As a result, we assessed high and medium levels of TSH and its overestimation with iodine sufficiency in pregnant women. The results are presented using the calculation of 2.5 and 97.5 percentiles.

RESULTS: We confirmed the presence of iodine deficiency in the study areas. The median concentration of iodine in the urine was: in Moscow 106 $\mu\text{g/l}$, in Ivanovo 119 $\mu\text{g/l}$, in Smolensk 134 $\mu\text{g/l}$. Pregnant women were divided into 2 groups according to iodine adequacy. In the group with optimal iodine supply, the level of TSH was 0,006–3,36 in the 1st trimester, 0,20–3,74 in the 2nd trimester,

and 0,33–3,68 mIU/L in the 3rd trimester. In the group with mild iodine deficiency — in the 1st trimester it was 0,11–3,00, in the 2nd trimester 0,22–3,78, in the 3rd trimester 0,07–3,04 mIU/l. Statistical analysis of the data revealed that when comparing the level of TSH by trimester, depending on the place of residence, no statistical difference was found ($p = 0,239$).

CONCLUSION: We obtained that the level of TSH in healthy pregnant women living in the central regions of the Russian Federation does not exceed 3.8 mIU/l in all trimesters.

KEYWORDS: *thyroid stimulating hormone; pregnancy; iodine; iodine deficiency.*

ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности происходят физиологические и морфологические изменения в структуре и функции щитовидной железы. В первую очередь это связано с возрастающей потребностью в тиреоидных гормонах. Происходят физиологическое повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина, стимуляция щитовидной железы высокими концентрациями хорионического гонадотропина, увеличение дейодирования йодтиронинов матери за счет функционирования дейодиназы 3-го типа для обеспечения повышенной потребности в тиреоидных гормонах. Все это ведет к повышению уровня общих фракций тироксина и трийодтиронина и закономерному снижению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [1].

Адекватное количество гормонов щитовидной железы у матери во время беременности необходимо для оптимального исхода беременности и нормального развития плода [2].

Нарушение функции щитовидной железы у матери (манифестный и субклинический гипо- и гипертиреоз) встречается в 2–4% случаев и ассоциировано с более высоким риском таких неблагоприятных исходов беременности, как выкидыш, преэклампсия, преждевременные роды, низкий интеллектуальный уровень ребенка [3].

Учитывая основные изменения в физиологии щитовидной железы, для оптимальной диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности необходима разработка референсных интервалов тиреоидных гормонов для конкретного населения, проживающего в различных условиях йодной обеспеченности [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить триместр-специфичные референсные интервалы для ТТГ у беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ, сопоставимых по степени тяжести дефицита йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения.

Исследование проводилось на базе нескольких лечебных учреждений. Включение беременных женщин, сбор биоматериала, заполнение информированного согласия проводились на базе женских консультаций 3 медицинских организаций: Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы. Лабораторный

анализ проводился на базе Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ.

Время исследования.

Сбор биоматериала проводился с августа 2018 г. по декабрь 2020 г. Затем биоматериал транспортировался в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, где проводились лабораторные исследования и анализ полученных результатов.

Исследуемые популяции

Беременные женщины, проживающие в 3 регионах РФ (Москва, Иваново, Смоленск).

Критерии включения: в исследование были включены здоровые беременные женщины на разных сроках беременности в возрасте от 18 до 45 лет. Всем беременным женщинам при первичной постановке на учет в женской консультации был рекомендован прием физиологических доз калия йодида 200 мкг в сутки.

Критерии исключения: прием препаратов, оказывающих влияние на функцию щитовидной железы, отказ пациентки от участия в исследовании (на любом этапе), многоплодная беременность, аномалия плода, тяжелая соматическая патология, тяжелые психические заболевания. Женщины, имеющие повышенный титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и/или антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) по результатам обследования исключались из исследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное многоцентровое поперечное сплошное исследование.

Описание медицинского вмешательства и методы

Всем женщинам, включенным в исследование, определялись следующие показатели сыворотки крови: ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ, исследовался уровень экскреции йода с мочой. Забор крови проводился рано утром, натощак. Кровь центрифугировали через 30–40 мин после сбора. Затем жидкую часть сыворотки перемещали в подготовленные пробирки, маркировали (номер пациента) и подвергали заморозке (менее -20°C) с последующей подготовкой для транспортировки в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Сбор мочи для определения йода проводился утром, в пластмассовые стаканы. Затем небольшое количество мочи (около 1 мл) переносили в пробирки типа эппендорф, маркировали (номер пациента) и подвергали заморозке с последующей подготовкой к транспортировке. Не менее чем за 1 сут пациентка не должна была использовать йод в качестве наружного средства.

Таблица 1. Уровни ТТГ у беременных женщин с адекватной йодной обеспеченностью (йодурия более 150 мкг/л)

	I триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	II триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	III триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	p-value ¹
Москва	n=46 Ме 1,18 [0,13; 3,36]	n=66 Ме 1,74 [0,36; 3,74]	n=119 Ме 1,56 [0,47; 3,66]	0,039
Смоленск	n=25 Ме 0,98 [0,006; 3,41]	n=64 Ме 1,46 [0,20; 3,20]	n=121 Ме 1,38 [0,44; 3,68]	0,020
Иваново	n=79 Ме 0,98 [0,05; 2,78]	n=50 Ме 1,0 [0,47; 2,92]	n=104 Ме 1,11 [0,33; 2,85]	0,241

p-value¹ — сравнение одновременно между всеми триместрами.

Таблица 2. Уровни ТТГ у беременных женщин с легким йодным дефицитом (йодурия меньше 150 мкг/л)

	I триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	II триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	III триместр Ме ТТГ [2,5; 97,5]	p-value ²
Москва	n=55 Ме 1,40 [0,17; 2,78]	n=123 Ме 1,40 [0,38; 3,78]	n=226 Ме 1,46 [0,31; 3,04]	0,724
Смоленск	n=49 Ме 0,93 [0,24; 3,00]	n=82 Ме 1,34 [0,42; 2,88]	n=151 Ме 1,36 [0,19; 3,04]	0,002
Иваново	n=132 Ме 0,95 [0,11; 2,93]	n=93 Ме 1,21 [0,22; 2,48]	n=179 Ме 1,11 [0,07; 2,59]	0,049

p-value² — сравнение проведено одновременно между всеми триместрами.

Таблица 3. Сравнение уровней ТТГ в каждом триместре с различной йодной обеспеченностью

	I триместр, p-value	II триместр, p-value	III триместр, p-value
Москва	0,257	0,016	0,072
Смоленск	0,919	0,376	0,446
Иваново	0,766	0,129	0,299

Беременные женщины заполняли анкету, где отвечали на следующие вопросы: дата рождения, срок беременности, какие препараты йода получают.

Уровень ТТГ, АТ-ТПО определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Референсные значения для ТТГ — 0,25–3,5 мМЕ/л, для АТ-ТПО — 0–5,6 МЕ/мл. Уровень АТ-ТГ определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Референсные значения для АТ-ТГ — 0–115 МЕ/мл.

Церий-арсенитным методом оценивалась экскреция йода с мочой (мкг/л) с расчетом ее медианной концентрации.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Microsoft Excel 2016 и программного пакета Statistica 13 (StatSoft, США). Были проведены подсчет и распределение по группам в зависимости от уровня йодурии. Методика расчета референсных интервалов по Хоффману применялась после устранения выбросов данных. После ликвидации выбросов для каждого маркера были определены совокупные частоты встречающихся значений с расчетом 2,5 и 97,5 перцентилей. Результаты представлены в виде: медиана, 2,5 и 97,5 перцентили. Статистически значимыми предполагались различия при $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнение уровней ТТГ в группах с адекватной йодной обеспеченностью и легким йодным дефицитом (сравнение одновременно всех триместров)

Город	p-value
Москва	0,040
Смоленск	0,177
Иваново	0,721

Этическая экспертиза

Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 27.09.2017, протокол №17.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сплошным методом исследования были обследованы 2008 беременных женщин. По результатам исследования были исключены женщины с носительством АТ-ТПО/АТ-ТГ (245 женщин).

Все женщины, включенные в данное исследование, были разделены по месту проживания (Москва, Иваново, Смоленск). После получения результатов мы сформировали 2 группы в зависимости от уровня экскреции йода с мочой (меньше и больше 150 мкг/л). Во всех группах проводилась оценка уровня ТТГ в зависимости от триместра беременности (табл. 1 и 2). В табл. 3 и 4 представлены

результаты сравнения уровня ТТГ в зависимости от йодной обеспеченности.

Медианная концентрация йода в моче составила: в Москве — 106 мкг/л, в Иваново — 119 мкг/л, в Смоленске — 134 мкг/л, это нормальная йодная обеспеченность, однако не соответствующая гестационной норме (выше 150 мкг/л) [6].

На рисунках 1–3 представлены значения ТТГ в зависимости от триместра беременности, региона проживания.

Нежелательные явления отмечены не были.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Расчет размера выборки проведен в соответствии с техническими и иными возможностями представленных медицинских организаций по сбору и хранению биоматериала и составил от 320 до 450 женщин в год из каждого региона. Некоторые образцы были исключены из исследования в связи с ошибками при сборе и хранении. Также исследование проведено по принципу

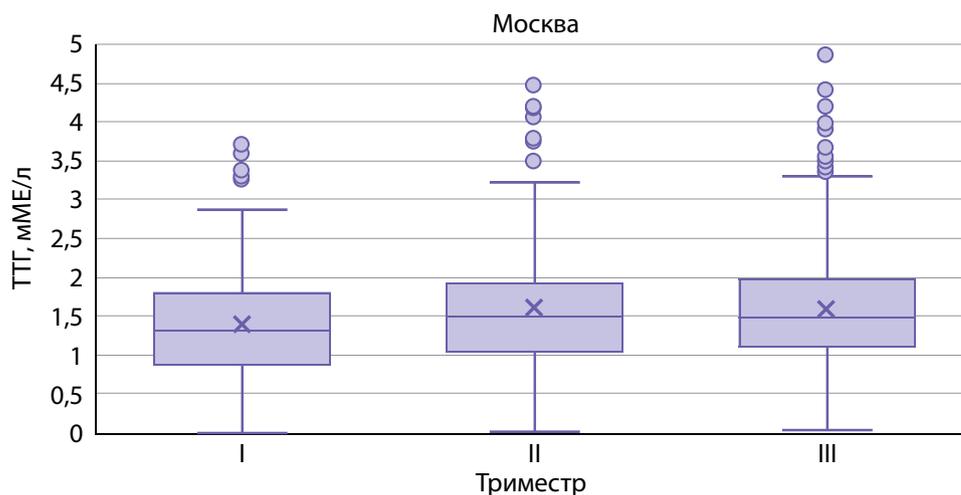


Рисунок 1. Уровень ТТГ у беременных женщин г. Москвы.

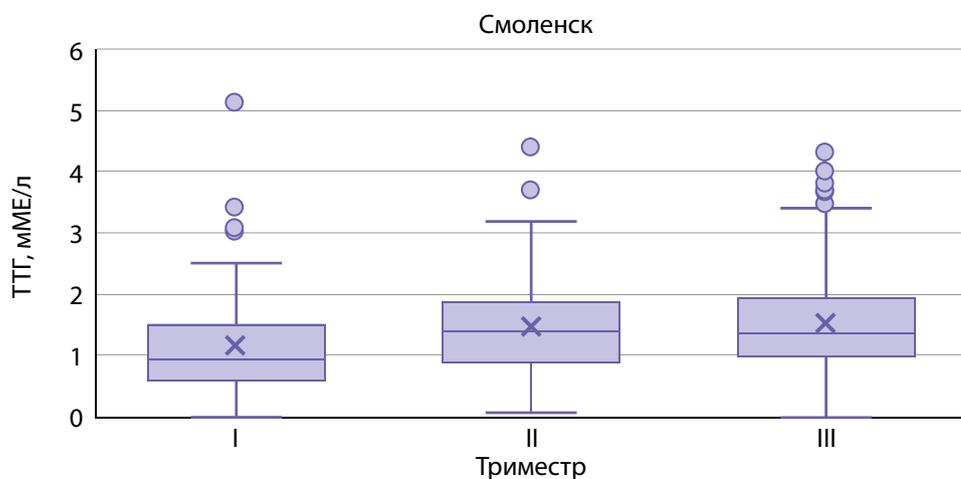


Рисунок 2. Уровень ТТГ у беременных женщин г. Смоленска.

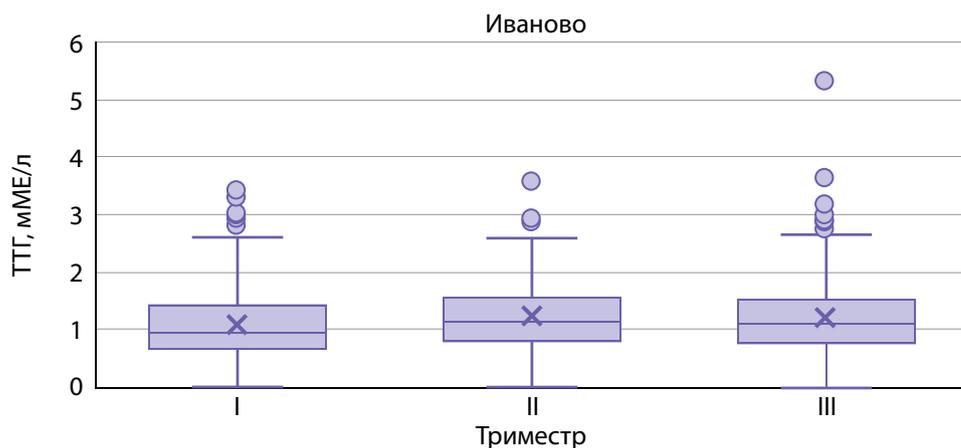


Рисунок 3. Уровень ТТГ у беременных женщин г. Иваново.

сплошного, а не выборочного исследования, что может являться обоснованием для отсутствия необходимости расчета минимального размера выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Вопрос о триместр-специфичных референсных значениях ТТГ у беременных женщин длительное время вызывает дискуссии в связи с тем, что исследования, проведенные на различных популяциях, не привели к однозначным выводам о верхнем и нижнем пределе ТТГ. В последних опубликованных клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний ЩЖ во время беременности экспертами было показано, что во время беременности происходит снижение как нижнего (на 0,1–0,2 мЕд/л), так и верхнего (на 0,5–1,0 мЕд/л) предела уровня ТТГ [4]. Экспертами были суммированы данные по эпидемиологическим исследованиям, проведенным на различных этнических группах с разным уровнем потребления йода. Так, в исследовании G. Lambert-Messerlian и соавт. (США) у беременных женщин, проживающих на территории легкого йодного дефицита, уровень ТТГ в I триместре был 0,12–3,37, во II триместре — 0,35–3,35 [7]. В исследовании S. La'ulu и соавт. (США), также проведенном на территории легкого йодного дефицита, уровень ТТГ в I триместре был значимо ниже — 0,02–2,69, во II — 0,15–3,11 [8, 9]. Несмотря на то что оба исследования были проведены в США на территории легкого йодного дефицита, этнические составы групп были различными. В первом исследовании преобладала европейская этническая группа, тогда как во втором — испанская, а также афроамериканская. В исследованиях J. Bestwick и соавт., проведенных в Италии и Соединенном Королевстве, где на момент исследований был подтвержден йодный дефицит легкой и средней степени тяжести, верхний уровень ТТГ был 3,19 и 3,50 соответственно [10]. По данным исследования, опубликованного в 2005 г. на территории РФ, в Самарской области было проведено исследование на территории с дефицитом йода средней степени тяжести, в котором референсные интервалы ТТГ в I и II триместре были 0,09–4,67 и 0,20–4,68 соответственно [11]. В исследовании O. Bulur и соавт., проведенном на турецкой популяции, уровень ТТГ был 0,005–3,65 в I триместре, 0,011–3,63 — во II триместре, 0,2–3,46 — в III триместре [12]. Противоречивые данные были получены в исследованиях, проведенных на территориях без йодного дефицита. В исследовании C. Li и соавт. (китайская популяция) уровень ТТГ в I триместре был 0,10–4,34 [13]. В финской и нидерландской популяциях также было показано повышение верхнего предела уровня ТТГ (до 3,5 и 4,04 соответственно) [14, 15].

В целом результаты нашего исследования соответствуют таковым, проведенным на территориях легкого йодного дефицита в европейских этнических группах. У исследуемых беременных женщин, получающих йодную профилактику и проживающих на территории легкого йодного дефицита, не выявлено повышение верхнего предела ТТГ выше 3,8 мМЕ/л. Уровень ТТГ по триместрам составил: в группе с оптимальным уровнем йодурии в I триместре — 0,006–3,36, во II триместре — 0,20–3,74, в III триместре — 0,33–3,68 мМЕ/л. В группе с легким йод-

ным дефицитом: в I триместре — 0,11–3,00, во II триместре — 0,22–3,78, в III триместре — 0,07–3,04 мМЕ/л.

При сравнении уровня ТТГ в зависимости от уровня экскреции йода с мочой по регионам (суммарно по всем триместрам и по каждому триместру отдельно) статистически значимая разница уровня ТТГ получена только в Москве ($p=0,04$), в остальных регионах уровень ТТГ не отличался в группах сравнения.

Клиническая значимость результатов

Впервые в РФ на большой выборке проведено исследование для определения триместр-специфичных референсных интервалов ТТГ у беременных женщин, проживающих на территории РФ с легким йодным дефицитом. Учитывая, что за последние несколько лет референсные интервалы уровня ТТГ претерпевали различные изменения, определение верхнего предела ТТГ необходимо для оценки показаний и целесообразности назначения терапии левотироксином натрия во время беременности.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является разное количество женщин в разделенных по триместрам группах, что обусловлено сплошным методом выборки.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем необходимо провести исследование для определения референсных интервалов ТТГ на территориях со средним и тяжелым дефицитом йода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что референсные интервалы ТТГ у беременных женщин европейской расы, проживающих в центральных регионах РФ в условиях сохраняющегося легкого йодного дефицита, составили: в I триместре — 0,006–3,41 мМЕ/л, во II триместре — 0,20–3,78 мМЕ/л, в III триместре — 0,07–3,68 мМЕ/л.

Статистически значимых различий уровня ТТГ между регионами центральной части РФ получено не было, однако полученные данные нельзя экстраполировать на всю территорию РФ, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования с расширением выборки с учетом этнических и экологических условий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет нескольких источников финансирования. Определение уровня ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ выполнено за счет средств гранта №22-15-00135 «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта». Определение уровня экскреции йода с мочой выполнено за счет НИР № АААА-А20-120011790180-4 «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Благодарности. Выражается благодарность за организацию и контроль проведения исследования: Ивановскому научно-исследователь-

скому институту материнства и детства им. В.Н. Городкова, Смоленскому государственному медицинскому университету Министерства здравоохранения Российской Федерации, Городской клинической больнице им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Korevaar T, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):610-622. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
- Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J Endocrinol.* 2016;232(2):R83-R97. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0424>
- Medici M, Korevaar TIM, Visser WE, et al. Thyroid function in pregnancy: What is normal? *Clin Chem.* 2015;61(5):704-713. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.236646>
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94. doi: <https://doi.org/10.1159/000362597>
- Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 10-25. [Abdulhabirova FM, Bezlepkina OB, Brovin DN, et al. Clinical practice guidelines "Management of iodine deficiency disorders". *Problems of Endocrinology.* 2021;67(3):10-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>
- Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):e1-62.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.003>
- La'ulu SL, Roberts WL. Second-Trimester Reference Intervals for Thyroid Tests: The Role of Ethnicity. *Clin Chem.* 2007;53(9):1658-1664. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.089680>
- La'ulu SL, Roberts WL. Ethnic Differences in First-Trimester Thyroid Reference Intervals. *Clin Chem.* 2011;57(6):913-915. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161240>
- Bestwick JP, John R, Maina A, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: Expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* 2014;430(6):33-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.030>
- Quinn FA, Gridasov GN, Vdovenko SA, et al. Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(11):33-37. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.212>
- Bulur O, Atak Z, Ertugrul D, et al. Trimester-specific reference intervals of thyroid function tests in Turkish pregnant women. *Gynecological Endocrinology.* 2019;36(5):413-416. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1666817>
- Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of Thyroid Function During First-Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):73-79. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
- Männistö T, Surcel H-M, Ruokonen A, et al. Early Pregnancy Reference Intervals of Thyroid Hormone Concentrations in a Thyroid Antibody-Negative Pregnant Population. *Thyroid.* 2011;21(3):291-298. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
- Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, et al. Maternal Early Pregnancy and Newborn Thyroid Hormone Parameters: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):646-652. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2398>

Рукопись получена: 19.07.2022. Одобрена к публикации: 12.10.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; SPIN-код: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, ScD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; SPIN-код: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>;

SPIN-код: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Мальшева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>;

SPIN-код: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460;

e-mail: 9803005@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, ScD,

professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Никанкина Л.В., Мальшева Н.М., Елфимова А.Р., Трошина Е.А. Референсные интервалы тиреотропного гормона у беременных женщин, проживающих в центральных регионах РФ // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13151>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rybakova AA, Platonova NM, Nikankina LV, Malysheva NM, Elfimova AR, Troshina EA. Reference intervals of thyroid-stimulating hormone in pregnant women living in the central regions of the Russian Federation. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):43-48. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13151>

ТИРЕОТОКСИКОЗ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА: ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

© Р.М. Гусейнова^{1*}, А.А. Просвирнина¹, М.О. Корчагина², А.А. Трухин¹, М.С. Шеремета¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

Синдромом Шерешевского–Тернера (СШТ) — хромосомное заболевание, при котором в клетках женского организма одна X-хромосома нормальная, а другая отсутствует или структурно изменена. Данные генетические аберрации приводят к появлению ряда отклонений в росте и развитии и повышают риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе затрагивающих щитовидную железу (ЩЖ). Патология ЩЖ при СШТ может быть представлена аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), гипотиреозом или тиреотоксикозом различного генеза (болезнь Грейвса (БГ), АИТ в стадии тиреотоксикоза).

Тиреотоксикоз — синдром, обусловленный избытком циркулирующих в крови гормонов ЩЖ. Одна из основных причин тиреотоксикоза — БГ, органоспецифичное аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой стимулирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона. Существует три варианта лечения тиреотоксикоза при БГ: консервативный, хирургический, радионуклидный. Персонализированный подход к лечению особенно важен при наличии у пациента сопутствующих фоновых заболеваний, затрагивающих генотип.

Мы представляем клинический случай пациентки Б. с СШТ и БГ, которая направлена к радиологу в отделение радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Особенности анамнеза: на этапе неонатального скрининга у пациентки диагностирован врожденный гипотиреоз, в возрасте 3 лет инициирована терапия тиреоидными гормонами. В возрасте 21 года у пациентки манифестировал тиреотоксикоз, причиной которого была БГ. На фоне тиреостатической терапии развился токсический гепатит. С учетом непереносимости консервативной терапии рекомендована терапия радиоактивным йодом ¹³¹I, в результате которой развился гипотиреоз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Шерешевского–Тернера; аутоиммунитет; тиреотоксикоз; болезнь Грейвса; радиойодтерапия; дозиметрическое планирование; химическое и лекарственно-индуцированное поражение печени.

THYROTOXICOSIS IN A PATIENT WITH TURNER SYNDROME: RADIOACTIVE IODINE THERAPY

© Raisat M. Guseinova^{1*}, Anna A. Prosvirina¹, Maria O. Korchagina², Alexey A. Trukhin¹, Marina S. Sheremeta¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder affecting female and characterized by complete or partial monosomy of the X chromosome. These genetic changes lead to the abnormalities in growth and development and increase the risk of autoimmune diseases, including those affecting the thyroid. Thyroid pathology in TS may include autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis (Graves disease, AIT in the hyperthyroid state).

Thyrotoxicosis is the clinical syndrome of excess circulating thyroid hormones. One of the main causes of thyrotoxicosis is Graves' disease (GD), an organ-specific autoimmune disease caused by the production of stimulating thyrotropin receptor antibodies. There are three treatment options for thyrotoxicosis: anti-thyroid drugs, radioactive iodine and thyroidectomy. A personalized approach to disease management is especially important in cases of genetic diseases.

We present a clinical case of a patient with TS and GD, who has been referred to a radiologist at the Department of Radionuclide Therapy of Endocrinology Research Center. The patient was diagnosed with congenital hypothyroidism at neonatal screening, but thyroid hormones therapy was initiated aged three. Based on the survey, GD was diagnosed aged twenty one. Anti-thyroid drug therapy was started, which resulted in toxic hepatitis. Taking into account intolerance to anti-thyroid drugs, radioiodine therapy has been recommended, which led to hypothyroidism.

KEYWORDS: Turner syndrome; autoimmunity; thyrotoxicosis; Graves disease; radioiodine therapy; dosimetry planning; chemical and drug induced liver injury.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Связь между заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) и синдромом Шерешевского–Тернера (СШТ) впервые была предложена Atria и соавт. в 1948 г., когда было сообщено о посмертном обнаружении небольшой ЩЖ с лимфоцитарной инфильтрацией у молодой женщины с СШТ [1]. Известно, что у пациентов с СШТ нередко выявляются аутоиммунные заболевания, в том числе затрагивающие эндокринную систему [2]. Патология ЩЖ включает гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит (АИТ). АИТ встречается наиболее часто, он может иметь тиреотоксическую фазу или переходить в стойкий гипотиреоз [3–7]. Также возможно носительство антител к тиреопероксидазе без нарушений функции ЩЖ.

Изучая распространенность и частоту заболеваний ЩЖ у взрослых с СШТ, M. El-Mansoury и соавт. обнаружили, что гипотиреоз развивается значительно чаще у лиц с СШТ, чем в контрольной группе (25% против 2%; $P < 0,0001$). При этом нарушение функции ЩЖ с развитием гипотиреоза проявляется довольно рано, в возрасте около 8 лет, чаще у девочек с изохромосомой iXq , что требует тщательного обследования этой когорты пациентов с раннего возраста [8]. АИТ при СШТ имеет тенденцию к переходу в манифестный гипотиреоз или тиреотоксикоз [9].

СШТ — хромосомное заболевание, встречающееся с частотой 1:2000–1:2500 новорожденных девочек [10, 11]. В норме в соматических клетках женского организма 46 хромосом, из них две половые X-хромосомы (кариотип 46, XX), каждая из которых имеет короткое плечо p и длинное плечо q [12]. На ранних этапах эмбрионального развития в каждой клетке женщины одна X-хромосома случайным образом инактивируется, образуя тельце Барра (половой хроматин) [13]. Данный процесс называется дозовой компенсацией X-сцепленных генов. В последующем все клетки из одной клеточной линии будут иметь одну и ту же инактивированную X-хромосому. Таким образом, в части клеток активна X-хромосома, унаследованная от матери, в других — унаследованная от отца. При СШТ отсутствует вся или часть второй X-хромосомы, а в результате потери генетического материала возникают нарушения роста и развития. Классический СШТ, моносомия X-хромосомы (45, X0), возникает из-за нарушения расхождения хромосом в процессе мейоза с утратой отцовской X-хромосомы и встречается приблизительно в половине случаев. В большинстве из них эмбрион с кариотипом 45, X0 не выживает после I триместра, 99% беременностей прерываются спонтанно. Около 10% спонтанных аборт в I триместре беременности связаны с моносомией X [14, 15]. Также существует мозаичный СШТ, при котором клетки различаются по хромосомному набору [16]. В некоторых случаях присутствуют аномалии в X-хромосоме или есть Y-хромосома [3, 11]. Данные о влиянии кариотипа СШТ на распространенность таких аутоиммунных заболеваний, как АИТ, целиакия, сахарный диабет 1 типа, псориаз, витилиго, гнездная алопеция, воспалительные заболевания кишечника, противоречивы [5]. По одним из них, наличие изохромосомы iXq повышает риск аутоиммунного поражения ЩЖ. Другие исследователи не обнару-

жили связи между аутоиммунной патологией ЩЖ и различными кариотипами СШТ [3, 5, 17, 18]. Более высокая распространенность болезни Грейвса (БГ) у пациентов с СШТ по сравнению с общей популяцией остается под вопросом [5, 19].

Распространенность аутоиммунных заболеваний при СШТ увеличивается с возрастом, а также с началом гормональной терапии эстрогенами [20, 21]. Примерно у 40–60% пациентов с СШТ выявляются аутоантитела к ЩЖ, однако какие-либо клинические симптомы наблюдаются редко [3]. По данным M. Wegiel и соавт., у 14,9% пациентов с СШТ развивается АИТ без каких-либо клинических проявлений гипотиреоза [5]. Несмотря на более высокий риск аутоиммунных заболеваний у пациентов с СШТ по сравнению с общей популяцией, ассоциация с БГ встречается редко, всего в 1,7–3,0% случаев [19, 22–24]. По данным T. Aversa и соавт., у большинства пациентов (67,7%) с СШТ субклинический гипотиреоз на фоне АИТ через ~5 лет переходит в манифестный [24]. Было также отмечено, что пациенты с СШТ имеют более высокий риск развития БГ, чем в общей популяции, что может объясняться аутоиммунитетом [23–25]. По данным S. Mohamed, общая распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов с СШТ составила 38,6% (95% доверительный интервал — ДИ 29,7–47,6%), из них 12,7% (95% ДИ 9,30–16,1%) имели манифестный гипотиреоз и 2,6% (95% ДИ 1,5–3,8%) — тиреотоксикоз [26].

Ведение пациентов с СШТ и БГ — сложная задача в медицинской практике. Как правило, такие пациенты получают консервативную терапию тиреостатиками (ТС) [23, 27]. Непереносимость, плохая переносимость ТС или их неэффективность становятся причиной выбора другого метода лечения (рис. 1). При анализе литературы мы не обнаружили клинических случаев, описывающих использование радиойодтерапии (РЙТ) для лечения БГ у пациентов с СШТ.

Мы представляем клинический случай пациентки с СШТ и БГ, находившейся на лечении в отделении радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Б., 21 год, обратилась 22.11.2021 в отделение радионуклидной терапии НМИЦ эндокринологии с диагнозом: «Болезнь Грейвса. Субклинический тиреотоксикоз» для решения вопроса о проведении РЙТ. РЙТ была рекомендована в связи с непереносимостью ТС в виде токсического гепатита, рисками хирургического лечения и наличием сопутствующей генетической патологии.

Наблюдается у гинеколога-эндокринолога с диагнозом: «СШТ, врожденный гипотиреоз». По данным цитогенетического исследования в НМИЦ гематологии в 2019 г. выявлен кариотип с потерей X-хромосомы (45, X0). На момент поступления состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост 154 см, масса тела 29,9 кг, ИМТ 12,6 м². Пациентка получает терапию левотироксином и эстроген-гестагенными препаратами (Эстрожель гель 0,5 г, Дюфастон 200 мкг/сут).

Врожденный гипотиреоз диагностирован в ходе неонатального скрининга. Терапия левотироксином

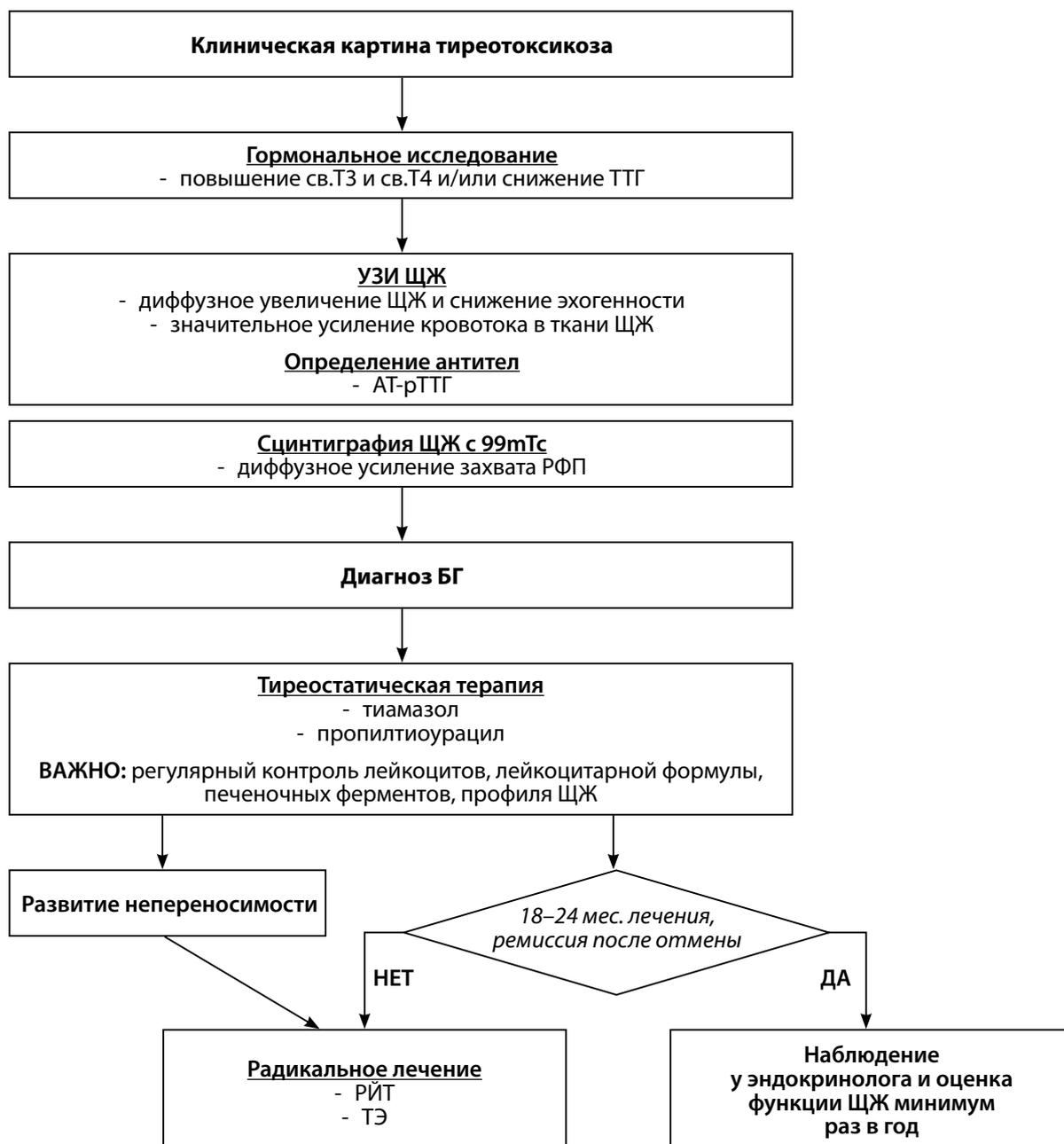


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациента: от диагностики до лечения и наблюдения (адаптированный вариант) [28].

иницирована с 3-летнего возраста в дозе 25 мкг (уровень ТТГ неизвестен), с последующей титрацией до 56 мкг в сутки и отменой препарата в возрасте 21 года, в августе 2021 г. в связи со снижением уровня ТТГ, ухудшением самочувствия (слабость, тахикардия, тремор рук, резкое снижение массы тела). При дообследовании установлен манифестный тиреотоксикоз (табл. 1).

Проведено обследование у офтальмолога — данных за наличие эндокринной офтальмопатии не обнаружено.

Назначена терапия тиамазолом в дозе 30 мг с последующей титрацией до 15 мг в сутки. Стоит отметить, что терапия ТС была инициирована в поликлинике по месту жительства без предварительного уточнения генеза тиреотоксикоза. На фоне приема препарата в течение 1 мес

Таблица 1. Тиреоидный профиль, активная стадия заболевания (август 2021 г.)

Показатель	Значение	Референсный интервал
ТТГ, мЕд/л	0,004	0,4–4,6
св.Т4, пмоль/л	36,9	11–22
св.Т3, пмоль/л	9,78	3,8–7,3
АТ к ТПО, МЕ/мл	600	0–34

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; АТ к ТПО — антитела к тиреопероксидазе.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентки Б. на фоне тиреостатической терапии от октября 2021 г.

Показатель на фоне приема тирозола 30–15 мг/сут	Значение	Референсный интервал
ТТГ, мМЕ/л	0,173	0,4–4,6
св.Т3, пмоль/л	4,58	3,8–7,3
св.Т4, пмоль/л	16,69	11,0–22,0
ЩФ, Ед/л	303	38–118
АЛТ, Ед/л	67	5–40
АСТ, Ед/л	55,9	5–40
ГГТП, Ед/л	134	5–40
На фоне приема пропилтиоурацила 50 мг/сут		
ТТГ, мМЕ/л	0,028	0,4–4,6
св.Т3, пмоль/л	8,06	3,8–7,3
св.Т4, пмоль/л	26,9	11,0–22,0
ЩФ, Ед/л	366	38–118
АЛТ, Ед/л	78	5–40
АСТ, Ед/л	67	5–40
ГГТП, Ед/л	113	5–40
билирубин общий, мкмоль/л	27,4	0–20,5
билирубин прямой, мкмоль/л	19,2	0–9

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

пациентка отметила иктеричность склер, по данным биохимического анализа крови выявлено повышение печеночных трансаминаз (табл. 2). Проведена дифференциальная диагностика заболеваний печени: не было никаких данных, подтверждающих аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит или первичный билиарный цирроз. Не было выявлено метаболических заболеваний печени, связанных с дефицитом альфа-1-антитрипсина, болезнью Вильсона–Коновалова, гемохроматозом, а также вирусных гепатитов. Доброкачественные образования печени также исключены. Отсутствие холедохэктазии опровергло первичное поражение желчевыводящей системы. Пациентка переведена на терапию пропилтиоурацилом 50 мг в сутки. Так как на фоне терапии пропилтиоурацилом сохранялись субклинический тиреотоксикоз и повышение печеночных трансаминаз, препарат был отменен.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ в ноябре 2021 г. были выявлены признаки диффузного токсического зоба. Общий объем ЩЖ составил 24,5 см³, было отмечено неравномерное снижение эхогенности и усиление васкуляризации ЩЖ. Наряду с сохраняющимся субклиническим тиреотоксикозом впервые обнаружены антитела к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), что позволило подтвердить диагноз БГ (табл. 3).

21 ноября 2021 г. пациентка проконсультирована радиологом НМИЦ эндокринологии, методом выбора радикального лечения стала терапия радиоактивным йодом (¹³¹I).

На диагностическом этапе выполнена сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc-пертехнетатом, по данным которой отмечены признаки повышенного захвата радиофармпрепарата (РФП) диффузного характера в обеих долях ЩЖ, повышение общего индекса захвата ^{99m}Tc-пертехнетата — 10,3% при норме от 0,7 до 1,8% (рис. 2).

Для расчета эффективной и безопасной терапевтической активности ¹³¹I было выполнено индивидуальное дозиметрическое планирование. 30.11.2021 г. введена трейсерная активность ¹³¹I в размере 9,2 МБк. Средне-взвешенный объем долей ЩЖ по УЗИ и сцинтиграфии для левой доли составил 10,9 мл, правой — 9,7 мл, распределение ¹³¹I в левой доле равно 52%, в правой — 48%, индекс накопления ¹³¹I на 24 ч составил 28% на обе доли ЩЖ (рис. 3).

Полученные результаты дозиметрического планирования указывали на прогнозируемое снижение терапевтического эффекта ¹³¹I, поэтому пациентке рекомендовано динамическое наблюдение у эндокринолога без дополнительной медикаментозной терапии.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей от ноября 2021 г.

Показатель	Значение	Референсный интервал
ТТГ, мЕд/л	0,033	0,4–4,6
св.Т4, пмоль/л	15,4	11–22
св.Т3, пмоль/л	4,96	3,8–7,3
АТ-рТТГ, МЕ/л	8,96	0–1,75

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; АТ-рТТГ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона.

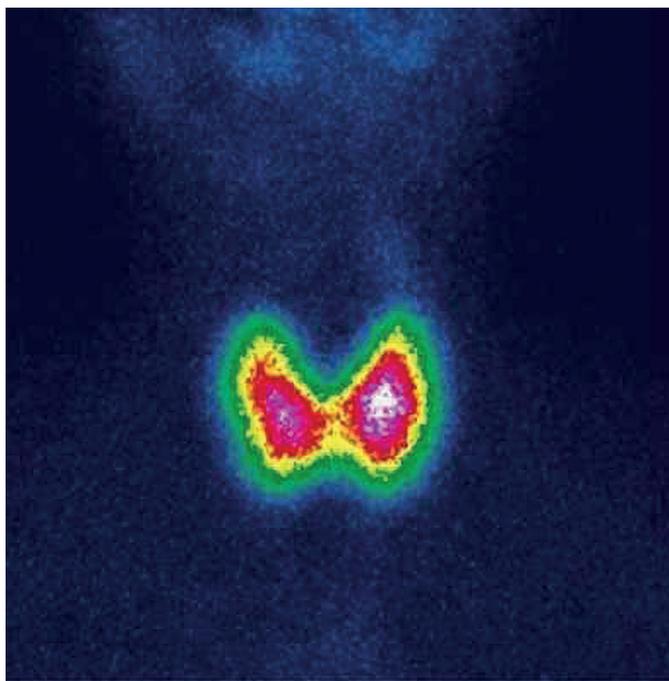


Рисунок 2. Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом после внутривенного введения РФП (29.11.2021). Признаки диффузного усиления захвата РФП.

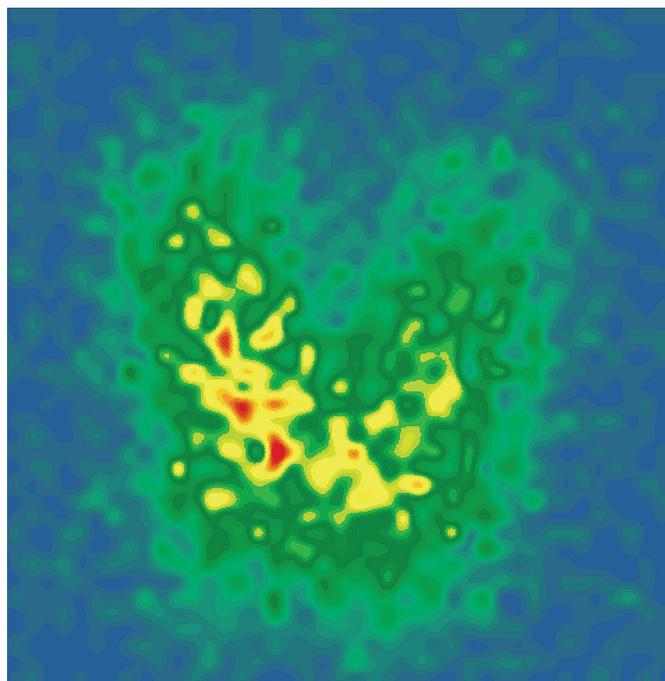


Рисунок 3. Сцинтиграфия ЩЖ с ^{131}I на 24 ч после перорального введения трейсерной активности (30.11.2021).

При наблюдении в динамике, через неделю, по данным лабораторного обследования, зафиксированы многократное повышение активности печеночных трансаминаз и снижение функции ЩЖ, инициирован прием левотироксина в дозе 25 мкг/сут с последующей титрацией до 56 мкг/сут. Через 4 нед на фоне приема левотироксина развился тиреотоксикоз (табл. 4).

Доза левотироксина снижена до 25 мкг/сут. Проведена коррекция заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами — Эстрожель гель 1 доза аппликатора в сутки в течение 25 дней, Дюфастон 10 мг по 2 табл. в сутки с 14-го по 26-й дни цикла.

При дообследовании в январе 2022 г. отмечалась тенденция к нормализации печеночных ферментов. По данным УЗИ ЩЖ от марта 2022 г.: общий объем 23 мл,

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей после введения ^{131}I и на фоне терапии левотироксином.

Дата исследования	Показатель	Значение	Референсный интервал
07.12.21 После введения ^{131}I	ТТГ, мМЕ/л	9,002	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	12,0	11–22
	св.Т3, пмоль/л	3,37	3,8–7,3
	АТ к рТТГ, МЕ/л	11,31	0–1,5
	ЩФ, Ед/л	614	70–290
	ГГТП, Ед/л	140	0–20
	АСТ, Ед/л	265	5–40
15.12.21	АЛТ, Ед/л	386	5–40
	ТТГ, мМЕ/л	33,6	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	6,77	12–20
	св.Т3, пмоль/л	2,7	3,6–6,7
	ЩФ, Ед/л	226	30–120
	ГГТП, Ед/л	92	38
29.12.21 на фоне терапии левотироксином 56 мкг/сут	АСТ, Ед/л	34,4	35
	АЛТ, Ед/л	59,3	35
	ТТГ, мМЕ/л	0,027	0,4–4,6
	св.Т3, пмоль/л	12,8	3,6–6,7
	АТ-рТТГ, Ед/л	8,5	0–1,5

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

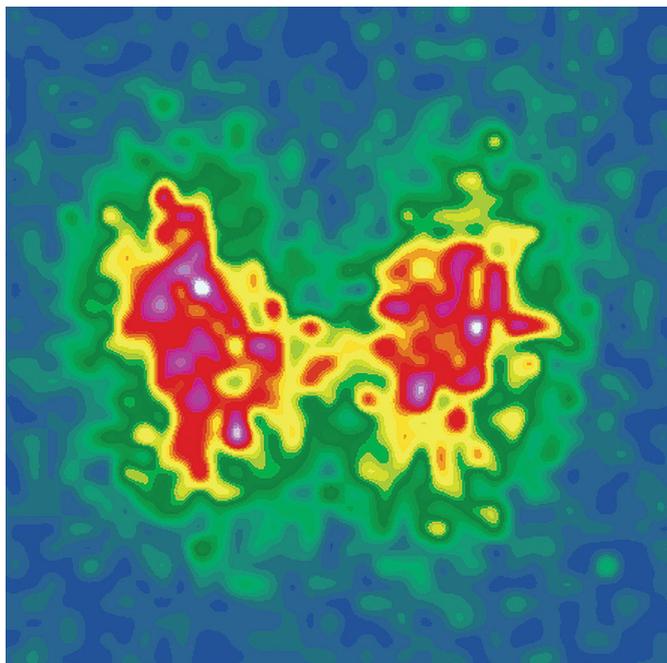


Рисунок 4. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{131}I на 24 ч после перорального введения трейсерной активности (01.04.2022).

диффузные изменения ЩЖ, узловых образований не обнаружено. По результатам лабораторного обследования вновь зафиксирован тиреотоксикоз (табл. 5).

Учитывая неэффективность и непереносимость ТС, сопутствующую патологию, объем ЩЖ, риски хирургического лечения, рекомендовано проведение радикального лечения путем терапии ^{131}I .

При повторном дозиметрическом расчете терапевтической активности (31.03.2022) введена трейсерная активность ^{131}I в размере 7,2 МБк. Средневзвешенный объем долей ЩЖ по УЗИ и сцинтиграфии для левой доли составил 9,51 мл, для правой — 8,18 мл, распределение ^{131}I в левой доле — 52%, в правой доле — 48%, индекс накопления ^{131}I на 24 ч — 42% на обе доли ЩЖ (рис. 4).

Полученные результаты дозиметрического планирования указывали на достаточный для достижения терапевтического эффекта уровень захвата ^{131}I в ткани ЩЖ, поэтому пациентке рекомендована терапевтическая активность в диапазоне от 530 до 566 МБк.

После РИТ пациентка наблюдалась в течение 2 мес, нормализация тиреоидного статуса на фоне лечения сопровождалась уменьшением клинических проявлений тиреотоксикоза и положительной динамикой лабораторных показателей функции печени (табл. 6). С 26.04.22

Таблица 5. Посттерапевтические показатели печеночных ферментов и тиреоидного профиля

Дата исследования	Показатель	Значение	Референсный интервал
Январь 2022	АЛТ, Ед/л	45,5	5–40
	АСТ, Ед/л	54,7	5–40
	ЩФ, Ед/л	138	70–290
	ГГТП, Ед/л	78	0–20
Март 2022	ТТГ, мМЕ/мл	0	0,3–5,5
	св.Т4, нг/дл	2,39	0,89–1,76
	св.Т3, пг/мл	7,83	2,3–4,2

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей

Дата исследования	Показатель	Значение	Референсный интервал
04.04.2022	ТТГ, мМЕ/мл	0	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	2,24	11–22
	св.Т3, пмоль/л	7,57	3,8–7,3
	АТ к рТТГ МЕ/мл	9,86	0–1,5
	АЛТ, Ед/л	30	5–40
	АСТ, Ед/л	21	5–40
22.04.2022	ТТГ, мМЕ/мл	0,71	0,35–5,5
	св.Т4, пмоль/л	0,81	0,89–1,76
	общ.Т3, пмоль/л	0,65	0,6–1,81
11.05.2022	ТТГ, мМЕ/мл	45,918	0,4–4,0
	св.Т4, пмоль/л	7,04	7,7–14,2
	св.Т3, пмоль/л	3,41	3,8–6,8
	ГГТП, Ед/л	93	4–38
	ЩФ, Ед/л	128	30–120
	АЛТ, Ед/л	24	0–35
АСТ, Ед/л	33	0–35	

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; св.Т3 — свободный трийодтиронин; ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

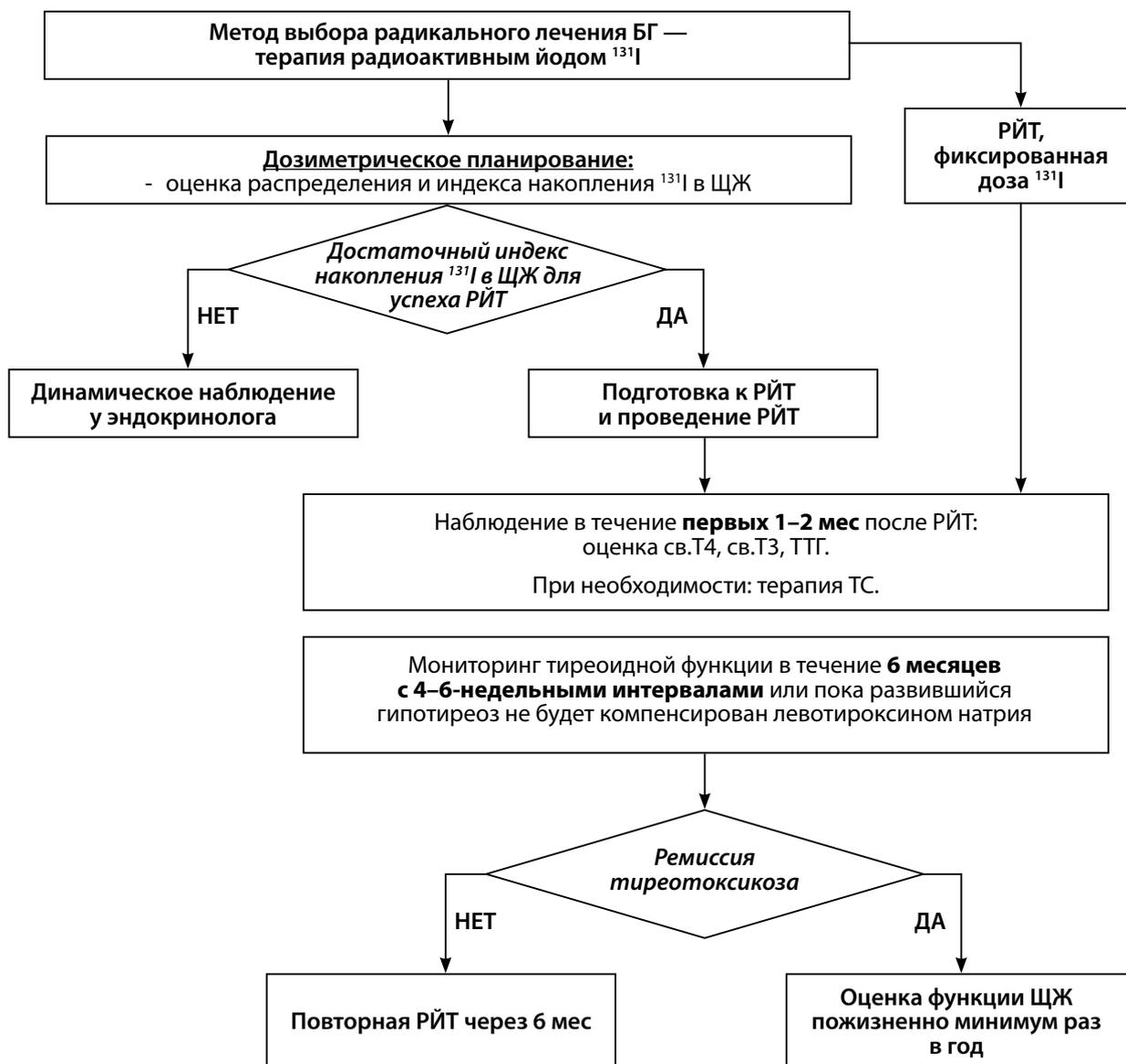


Рисунок 5. Алгоритм проведения РИТ и посттерапевтического мониторинга пациента.

иницирована терапия левотироксином (эутирокс) в дозировке 44 мкг/сут. С 11.05.22 доза левотироксина повышена до 100 мкг/сут.

Пациентке рекомендовано наблюдаться у эндокринолога с целью мониторинга функции ЩЖ и своевременного компенсирования гипотиреоза, а также выявления рецидива тиреотоксикоза (рис. 5). Пациентам с СШТ следует наблюдаться у эндокринолога как минимум 1 раз в 6 мес [3]. Кроме того, учитывая токсический гепатит в анамнезе, рекомендован контроль уровня печеночных ферментов в течение 12–24 мес после проведения РИТ (первые полгода после РИТ — 1 раз в 3 мес, далее — 1 раз в полгода).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай применения радиоактивного йода у пациентки с БГ и СШТ является уникальным.

В литературе не описаны случаи перехода врожденного гипотиреоза (ВГ) в тиреотоксикоз. Кроме того, при ВГ терапия тиреоидными гормонами инициируется сразу,

поскольку нормализация тиреоидного статуса необходима для обеспечения нормального роста и развития, особенно нервной системы. Назначают левотироксин (начальная доза 10–15 мкг/кг/сут). Непосредственная цель лечения — быстро достичь эутиреоза (повысить уровень тироксина (Т4) и нормализовать уровень тиреотропного гормона (ТТГ)). Частый лабораторный мониторинг в младенческом возрасте необходим для обеспечения оптимального нейрокогнитивного развития. Стоит отметить, что диагноз ВГ не должен ставиться только на основании аномального неонатального скрининга, необходимы подтверждающие тесты (после получения результатов ТТГ за пределами референсных значений, от 9 и более МЕд/л, необходим пересмотр взятого материала, при получении аналогичного результата — забор крови из вены в детской поликлинике на ТТГ и св.Т4) [29, 30]. После назначения заместительной терапии сувороточный ТТГ и св.Т4 следует измерять через 2 нед и 1,5 мес, далее на первом году жизни 1 раз в 2–3 мес [30].

У пациентки Б. терапия левотироксином инициирована в возрасте 3 лет. При этом отклонений в умственном развитии, характерных для детей с ВГ при несвоевременно

начатой терапии левотироксином, у нашей пациентки не выявлено. Это позволяет предположить транзиторный характер ВГ. Его возможные причины: эндемический дефицит йода, пренатальный и постнатальный избыток йода, материнские блокирующие АТ-рТТГ, анти тиреоидные препараты, мутация *DUOX2*, изолированная гипертиротропинемия (нормальный Т4, высокий ТТГ) [29]. У части новорожденных с транзиторным гипотиреозом в первые месяцы или годы жизни показатели функции ЩЖ могут нормализоваться без назначения терапии тиреоидными гормонами [31]. Мы не знаем, какие показатели ТТГ были у нашей пациентки до назначения левотироксина, но можем предположить, что в течение первых лет жизни был период эутиреоза. Известно, что у родственников первой линии родства нарушений в функции ЩЖ и других эндокринных заболеваний не обнаружено, но данных о состоянии ЩЖ у матери пациентки во время беременности нет. Как уже было отмечено, гипотиреоз при СШТ часто развивается в результате АИТ, а с течением времени конверсия АИТ в БГ возможна при изменении баланса между уровнями стимулирующих и блокирующих АТ-рТТГ [32].

Повышенный риск аутоиммунных заболеваний у пациентов с СШТ связан с недостаточностью X-хромосомы. Было показано, что гены, расположенные в X-хромосоме, включая локус основного комплекса гистосовместимости в длинном плече, участвуют в регуляции иммунного ответа и изменении иммунной толерантности [33]. Также аутоиммунная предрасположенность при СШТ обусловлена изменением экспрессии X-связанного гена *FOXP3*. Данный ген важен для развития регуляторных Т-клеток, а полная потеря экспрессии *FOXP3* приводит к тяжелому аутоиммунитету [34].

Функция ЩЖ при СШТ с возрастом может изменяться, поэтому тиреоидный статус необходимо тщательно контролировать. Тиреотоксикоз при БГ лечится подавлением синтеза тиреоидных гормонов при помощи ТС, полным удалением функционирующей тиреоидной ткани при ТЭ или редукцией объема путем РИТ. Консервативное лечение тиреотоксикоза может применяться в качестве терапии первой линии или для подготовки к радикальному лечению [35–37].

Частые побочные эффекты ТС (1–5%) — кожный зуд, сыпь и артралгия. К крайне редким, но тяжелым побочным эффектам относятся гепатит, волчаночно-подобный синдром и агранулоцитоз. Считается, что поражение печени при тиреотоксикозе может быть проявлением одного из трех заболеваний: лекарственный гепатит на фоне приема ТС; сопутствующие аутоиммунные заболевания печени; гепатопатии как непосредственное проявление тиреотоксикоза [38–40]. В настоящее время нет четких доказательств прямого токсического действия ТС на печень [41]. По данным литературы, чаще всего отмечается синдром холестаза с повышением уровня показателей гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина в сыворотке крови, а также синдром цитолиза с повышением уровней АЛТ и АСТ. Общая частота гепатотоксичности, вызванной любым ТС, составляет <0,5%. При использовании наиболее распространенных ТС, тиамазола и пропилтиоурацила, частота нарушений функции печени, включая небольшое повышение трансаминаз, увеличивается на 15% [42, 43].

Выявленные в клиническом примере лабораторные и клинические признаки тиреотоксикоза дали основа-

ние к назначению ТС, что привело к гипербилирубинемии и повышению уровня трансаминаз при нормальных предшествующих биохимических показателей крови. Таким образом, токсический гепатит развился на фоне применения ТС, возможность первичного заболевания печени была исключена.

Лечение ТС требует регулярного контроля уровня лейкоцитов, печеночных ферментов. Также необходим контроль профиля ЩЖ, поскольку тиреостатическая терапия нередко сопровождается эпизодами гипотиреоза и тиреотоксикоза. Учитывая возможные побочные эффекты длительной тиреостатической терапии, сложность контроля и риск рецидива заболевания после отмены препарата, достигающий 70% и более, все больше специалистов отдают предпочтение радикальным методам лечения [44–46]. В нашем случае тяжесть состояния пациентки, обусловленная развитием токсического гепатита на фоне приема ТС, стала основанием для проведения РИТ.

По некоторым данным, РИТ может влиять на функцию печени, так как печень активно участвует в метаболизме тиреоглобулина и тиреоидных гормонов, в составе которых есть ^{131}I [47]. В литературе описаны случаи, когда после РИТ БГ пациенты, у которых ранее дисфункция печени отсутствовала, имели повышение печеночных трансаминаз, а в некоторых случаях наблюдалось лекарственное поражение печени [48].

У трети пациентов, проходящих дозиметрическое планирование при подготовке к РИТ в НМИЦ эндокринологии, наблюдалась фиксация ^{131}I в области печени от 1,1 до 10,3%, при этом в большинстве случаев фиксация не превышала 4%. Мы предполагаем, что главными предикторами фиксации ^{131}I в тканях печени являются индекс захвата $^{99\text{mTc}}$, захват ^{131}I на 24 ч и характер удержания ^{131}I в ЩЖ с 24 по 48 ч. При этом невысокой прогностической ценностью обладают такие параметры как объем ЩЖ и дозировка ТС. Эти данные требуют активного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день патофизиологические аспекты более частого развития аутоиммунной патологии ЩЖ у пациентов с СШТ изучены недостаточно. Предполагается, что она может развиваться в результате гаплоинсуффективности генов X-хромосомы, избыточной продукции провоспалительных цитокинов, снижения уровня противовоспалительных цитокинов и первичной яичниковой недостаточности. Дальнейшее изучение аутоиммунных нарушений при СШТ может способствовать лучшему пониманию патогенеза аутоиммунных заболеваний в целом.

Ведение пациентов с СШТ и БГ должно производиться с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов и с учетом современных позиций персонализированной медицины. Существующие на сегодняшний день методы лечения позволяют полностью избавить пациента от тиреотоксикоза и повысить качество его жизни. Проведение РИТ у пациентов с СШТ или другой хромосомопатией должно рассматриваться индивидуально с учетом возможных рисков по развитию осложнений РИТ и результатов проведенного предварительного обследования. Важно изучать влияние РИТ тиреотоксикоза на функцию печени с целью дифференциальной диагностики ее нарушений.

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 внесли одинаковый вклад в написание статьи.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Atria A, Sanz R, Donoso S. Necropsy study of a case of Turner's syndrome: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 1948;8(5):397-405. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-8-5-397>
- Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):658-666. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27270>
- Волеводз Н.Н. Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение» // *Проблемы Эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №4. — С. 65-76. [Volevodz NN. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics and treatment of Shereshevsky–Turner syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(4):65-76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460452-63>
- Zhong Q, Layman L. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome—45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril.* 2012;98(4):775-779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.021>
- Wegiel M, Antosz A, Gieburowska J, et al. Autoimmunity Predisposition in Girls With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(3):658-666. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00511>
- Livadas S, Xekouki P, Fouka F, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Turner's Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study and Brief Literature Review. *Thyroid.* 2005;15(9):1061-1066. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1061>
- Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(5):568-575. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1340568>
- El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, et al. Hypothyroidism Is Common in Turner Syndrome: Results of a Five-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2131-2135. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1262>
- Wasniewska M, Salerno M, Corrias A et al. The Evolution of Thyroid Function after Presenting with Hashimoto Thyroiditis Is Different between Initially Euthyroid Girls with and Those without Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):403-409. doi: <https://doi.org/10.1159/000452722>
- Опарина Н.В., Соловова О.А., Калининкова С.Г., и др. Семейный случай мозаичного варианта синдрома Шерешевского–Тернера с кольцевой X-хромосомой // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — №11. — С. 36-45. [Oparina NV, Solovova OA, Kalinenkova SG, et al. Family case of mosaic variant of Turner syndrome with ring X chromosome. *Medical Genetics.* 2019;18(11):36-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.11.36-45>
- Donaldson M. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):513-520. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2003.035907>
- Jorde L, Carey J, Bamshad M. *Clinical Cytogenetics: The Chromosomal Basis of Human Disease in Medical Genetics.* 6th ed.; 2019.
- Jones R, Lopez K. *Sexual Differentiation in Human Reproductive Biology.* 4th ed.; San Diego: Elsevier; 2014.
- Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):405-410.
- Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon N. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. *Genetics in Medicine.* 2005;7(4):251-263. doi: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000160075.96707.04>
- Bharath R, Unnikrishnan AG, Thampy MV, et al. Turner syndrome and its variants. *Indian J Pediatr.* 2010;77(2):193-195. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-009-0226-7>
- Grossi A, Crinò A, Luciano R, et al. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-79>
- Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Trzciakowska A, et al. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):314-320. doi: <https://doi.org/10.1159/000331050>
- Nagaki S, Tachikawa E, Kodama H, et al. A case of Turner's syndrome with Graves' disease and primary hyperparathyroidism. *SAGE Open Med Case Reports.* 2021;9(1):2050313X21105900. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X211059002>
- Mortensen K, Cleemann L, Hjerrild B, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome – influence of age. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):205-210. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03895.x>
- Gawlik A, Sołtyś K. Autoimmune diseases profile in Turner syndrome patients. *Pediatric Endocrinology.* 2013;12(2):57-68. doi: <https://doi.org/10.18544/ep-01.12.02.1451>
- Marcocci C, Bartalena L, Martino E, et al. Graves' disease and Turner's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 1980;3(4):429-431. doi: <https://doi.org/10.1007/bf03349383>
- Kyritsi E, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:543. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00543>
- Aversa T, Messina M, Mazzanti L, et al. The association with Turner syndrome significantly affects the course of Hashimoto's thyroiditis in children, irrespective of karyotype. *Endocrine.* 2014;50(3):777-782. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0513-6>
- Aversa T, Lombardo F, Corrias A, et al. In Young Patients with Turner or Down Syndrome, Graves' Disease Presentation Is Often Preceded by Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2014;24(4):744-747. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0452>
- Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, et al. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):842. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3950-0>
- Nakagawa M, Inamo Y, Harada K. A Case Report of Turner Syndrome with Graves' Disease during Recombinant Human GH Therapy and Review of Literature. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2006;15(2):55-59. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.15.55>
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2021. [Troshina E.A., Sviridenko N.Yu., Belovalova I.M., et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multinodular goiter. Moscow: Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov; 2021. (In Russ.)].
- Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(S2):S117-S120. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.83345>
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз» // *Проблемы Эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 90-103. [Peterkova VA, Bezlepina OB, Shiryayeva TU, et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):90-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>

31. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
32. Панфилова Е.А., Крук Л.П., Исаева М.П., и др. Развитие болезни Грейвса на фоне длительно существующего первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 24-30. [Panfilova EA, Kruk LP, Isaeva MP, et al. The development of Graves' disease after long-term hypothyroidism due to Hashimoto's disease. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(5):24-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12420>
33. Bianchi I, Lleo A, Gershwin M, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J187-J192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.11.012>
34. Su M, Stenerson M, Liu W et al. The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. *Clinical Immunology.* 2009;131(1):139-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.11.007>
35. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724-734. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193>
36. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-1565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510030>
37. Bartalena L, Burch H, Burman K, Kahaly G. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;84(1):115-120. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12688>
38. Mazo DF de C, de Vasconcelos, Pereira A, et al. Clinical spectrum and therapeutic approach to hepatocellular injury in patients with hyperthyroidism. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013;375(16):9-17. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S39358>
39. Khemichian S, Fong TL. Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(5):337-339.
40. Shetty S, Rajasekaran S, Venkatakrishnan L. Grave's Disease and Primary Biliary Cirrhosis—An Unusual and Challenging Association. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):66-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.08.001>
41. Abebe A, Eck L, Holyoak M. Severe cholestatic jaundice associated with Graves' disease. *Clin Case Rep.* 2018;6(11):2240-2245. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1859>
42. Akmal A, Kung J. Propylthiouracil, and methimazole, and carbimazole-related hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1397-1406. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.953796>
43. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2157-2162. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2135>
44. Okosieme OE, Taylor PN, Dayan CM. Should radioiodine now be first line treatment for Graves' disease? *Thyroid Res.* 2020;13(1):3. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00077-8>
45. Yau JS, Chu KS, Li JK, et al. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one-year outcome in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2009;15(4):267-273.
46. Stokkel MP, Handkiewicz JD, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(11):2218-2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1536-8>
47. Ahn B-C. Physiologic and False Positive Pathologic Uptakes on Radioiodine Whole Body Scan. *12 Chapters on Nuclear Medicine.* 2011;6:4. doi: <https://doi.org/10.5772/25514>
48. Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with Grave's disease. *Thyroid Res.* 2013;6(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-4>

Рукопись получена: 01.06.2022. Одобрена к публикации: 25.07.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>, e-mail: rasmus-9@mail.ru

Просвирнина Анна Александровна [Anna A. Prosvirnina, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4877-8124>, e-mail: anna.shi96@mail.ru

Корчагина Мария Олеговна [Maria O. Korchagina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; SPIN-код: 7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; SPIN-код: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Просвирнина А.А., Корчагина М.О., Трухин А.А., Шеремета М.С. Тиреотоксикоз у пациентки с синдромом Шерешевского–Тернера: терапия радиоактивным йодом // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 49-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13132>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Prosvirnina AA, Korchagina MO, Trukhin AA, Sheremeta MS. Thyrotoxicosis in a patient with Turner syndrome: radioactive iodine therapy. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):49-58. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13132>

СЛУЧАЙ КЛИНИЧЕСКИ АГРЕССИВНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА, АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

© А.С. Матюшкина*, А.М. Горбачева, А.В. Ткачук, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — значимое эндокринное заболевание, обусловленное повышением продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными околощитовидными железами (ОЩЖ) и нарушением механизмов регуляции сывороточных концентраций кальция. Эти изменения могут привести к нефролитиазу, остеопорозу, эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта, ряду менее специфичных симптомов (тошноте, рвоте, слабости, усталости и прочему). Этиологически более чем в 85% случаев ПГПТ является следствием спорадической солитарной аденомы или гиперплазии ОЩЖ, однако в 1–3% случаев причиной становится карцинома ОЩЖ, в том числе в составе различных наследственных синдромов. Отмечена важность своевременного обследования на предмет ПГПТ пациентов с характерными клиническими проявлениями данного заболевания и — при агрессивном течении — настороженности в отношении карцином ОЩЖ. В то же время тяжесть клинической картины и даже наличие подозрительных признаков, характерных для наследственных форм карцином ОЩЖ, не всегда являются следствием злокачественного процесса. Мы представляем описание молодой пациентки с тяжелым течением ПГПТ, множественными переломами и объемным образованием верхней челюсти, развившимися вследствие типичной аденомы ОЩЖ. Дополнительно освещен алгоритм пред- и послеоперационной дифференциальной диагностики для таких больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *первичный гиперпаратиреоз; синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти; рак околощитовидной железы; аденома околощитовидной железы; «бурая» опухоль.*

CASE OF CLINICALLY AGGRESSIVE COURSE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM, ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

© Anna S. Matyushkina*, Anna M. Gorbacheva, Arina V. Tkachuk, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a significant endocrine disease caused by increased production of parathyroid hormone (PTH) by altered parathyroid glands and violation of the mechanisms of regulation of serum calcium concentrations. These changes can lead to nephrolithiasis, osteoporosis, erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, a number of less specific symptoms (nausea, vomiting, weakness, fatigue, etc.). Etiologically, in more than 85% of cases, PHPT is a consequence of sporadic solitary adenoma or hyperplasia parathyroid glands, however, in 1–3% of cases, the cause is carcinoma of parathyroid glands, including as part of various genetic syndromes. The importance of timely examination for PHPT of patients with characteristic clinical manifestations of this disease and — with an aggressive course — alertness towards carcinomas of parathyroid glands was noted. At the same time, the severity of the clinical picture and even the presence of suspicious signs characteristic of hereditary forms of carcinomas of parathyroid glands are not always a consequence of the malignant process. We present a description of a young patient with a severe course of PHPT, multiple fractures and a voluminous tumor of the upper jaw, developed as a result of a typical adenoma of parathyroid glands. Additionally, the algorithm of pre- and postoperative differential diagnosis for such patients is highlighted.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; hyperparathyroidism syndrome with jaw tumor; parathyroid cancer; parathyroid adenoma; “brown” tumor.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, обусловленное повышением продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными околощитовидными железами (ОЩЖ) [1] и нарушением механизмов регуляции сывороточных концентраций кальция. Эти изменения могут привести к нефролитиазу, остеопорозу, эрозивно-язвенному поражению желудочно-кишечного тракта, ряду менее специфичных симптомов (тошноте, рвоте, слабости, усталости и проч.) [2]. При активном скрининге ПГПТ частота симптомных форм не превышает 20%, все остальные случаи протекают без яркой клинической

манифестации [3, 4]. В то же время, по данным анализа Российского регистра ПГПТ (n=1914), частота манифестных форм в Российской Федерации достигает 67% [5]. Это связано преимущественно с отсутствием программ скрининга и поздней диагностикой данного заболевания.

Этиологически более чем в 85% случаев ПГПТ обусловлен спорадической солитарной аденомой или гиперплазией ОЩЖ, однако в 1–3% случаев причиной является карцинома ОЩЖ, в частности, в составе различных наследственных синдромов. Считается, что для карцином характерно более тяжелое течение: выраженная гиперкальциемия (уровень общего кальция более 3,0 ммоль/л), более чем в трикратное превышение концентрации ПТГ

относительно верхней границы референсного диапазона и значительные размеры образования (более 3 см) [6, 7].

Вышеизложенное обуславливает важность своевременного обследования пациентов с характерными клиническими проявлениями ПГПТ и — при агрессивном течении — настороженности в отношении карцином ОЩЖ. В то же время тяжесть клинической картины и даже наличие подозрительных признаков, характерных для наследственных форм карцином ОЩЖ, не всегда являются следствием злокачественного процесса.

Мы представляем описание молодой пациентки с тяжелым течением ПГПТ, множественными переломами и объемным образованием верхней челюсти, развившимися вследствие аденомы ОЩЖ. В статье освещен подробный алгоритм пред- и послеоперационной дифференциальной диагностики для таких больных.

Описание клинического случая

Пациентка С., 39 лет, поступила в отделение патологии околотитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в декабре 2021 г. с жалобами на боли в костях, онемение в конечностях, ощущения перебоев в работе сердца.

Anamnesis morbi

Считает себя больной с 2016 г., когда при стационарном обследовании по поводу острой боли в поясничной области была диагностирована мочекаменная болезнь. Со слов, в тот период пациентка отметила самостоятельное отхождение более 12 конкрементов; в дальнейшем не обследовалась, лечение не получала. Также в течение более 14 лет пациентка отмечала снижение концентрации гемоглобина крови (в том числе до значений менее 60 г/л) без очевидных источников кровопотери и при наличии в рационе продуктов, богатых железом.

Значительное ухудшение самочувствия наблюдалось с февраля 2021 г., когда при падении с высоты собственного роста (поскользнулась на льду) пациентка перенесла перелом правой ключицы. По месту жительства был выполнен металлоостеосинтез, с тех пор появились эпизоды головокружения, слабости, тошноты, рвоты, потери памяти.

Тогда же, в феврале 2021 г., пациентка отметила появление объемного образования верхней челюсти слева. В период с апреля по май находилась на лечении в стоматологическом отделении по месту жительства с диагнозом «Гигантоклеточный эпulis верхней челюсти в области 23, 24, 27, 28 зубов с кровотечением». При компьютерной томографии (КТ) лицевого скелета от 22.04.2021 г. выявлялись воспалительные изменения альвеолярного отростка верхней челюсти слева с наличием жидкостного скопления (вероятно, абсцесса). Тогда же проведено удаление новообразования челюсти. По данным гистологического исследования строение удаленной опухоли соответствовало гигантоклеточной опухоли (остеобластокластоме).

Через несколько месяцев пациентка была госпитализирована с гемартрозом коленных суставов (медицинская документация не предоставлена), а через несколько дней после выписки оступилась и упала. При обследовании выявлен разрыв четырехглавой мышцы правого бедра, выполнена иммобилизация правой нижней конечности. С тех пор пациентка передвигалась на костылях или при помощи кресла-каталки.

Учитывая данные анамнеза, было заподозрено наличие гемопролиферативного заболевания, в связи с чем в апреле 2021 г. выполнена стерильная пункция. По результатам исследования плазматические клетки не определялись. Впоследствии, в июне 2021 г., была госпитализирована в гематологическое отделение по месту жительства. В стационарных условиях впервые проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ), в ходе которого было визуализировано образование, деформирующее нижний полюс ЩЖ, пониженной эхогенности, округло-овальной формы, неоднородной структуры, с ровными четкими контурами, размерами 24×14×15 мм. Сцинтиграфия подтвердила локализацию образования.

Чуть позже, при попытке встать на костыли, наступила на левую ногу, после чего почувствовала боль и хруст в левой голени. При обследовании был диагностирован закрытый патологический перелом диафиза левой большеберцовой кости без смещения. Впервые была проведена оценка показателей минерального обмена, диагностирован первичный гиперпаратиреоз (кальций общий 4,87–4,88 ммоль/л, кальций ионизированный 2,1 ммоль/л при референсных значениях лаборатории 2,15–2,55, повышение сывороточной концентрации ПТГ до 767,3 пг/мл (16–46)).

В рамках скрининга осложнений ПГПТ обращало на себя внимание значимое повышение концентрации щелочной фосфатазы — до 3473 Ед/л (40–150). Также у пациентки имелась анемия со снижением концентрации гемоглобина до 90 г/л (железо 9,6 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки 40,86 мкмоль/л, трансферрин 2,8 г/л, ферритин 155 мкг/л, насыщение трансферрина железом 23,49%). По данным трепанобиопсии от 24.06.2021 г. диагностирован резко выраженный миелофиброз с очагами остеокластической резорбции кости, признаков опухолевого роста не выявлено. В обеих почках при УЗИ визуализировались конкременты до 11 мм, отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 40,5 мл/мин/1,73 м². При эзофагогастродуоденоскопии данных за эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта не получено.

В июле 2021 г. пациентке по месту жительства была проведена селективная левосторонняя паратиреоидэктомия, гистологическое заключение пациентка не представила. В послеоперационном периоде назначалась терапия: холекальциферолом 7000 МЕ/сут, альфакальцидолом 1 мкг/сут, карбонатом кальция 500 мг 2 р/сут. Впоследствии карбонат кальция был отменен.

Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

При поступлении пациентка получала альфакальцидол 1 мкг в сутки, холекальциферол 7000 МЕ 1 раз в сутки (указанная дозировка — более 2 мес), железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг 1 раз в сутки.

Anamnesis vitae

Из сопутствующих заболеваний, по данным медицинской документации, у пациентки имелись поверхностный гастрит, гиперпластические полипы желудка. Наследственность не отягощена. Менструальный цикл нерегулярный с начала 2021 г., до этого — регулярный, в анамнезе — две беременности и двое родов.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки С.

Дата	25 (ОН)D, нг/мл	ПТГ, пг/мл (16–46)	Са ион., ммоль/л (1,15–1,29)	Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)	Калий, ммоль/л (3,5–5,8)	ЩФ, Ед/л (98–279)	Фосфор, ммоль/л (0,87–1,45)	Креатинин, мкмоль/л (44–80)	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²
22.07.2021	20	83,3	1,18						
23.07.2021				2,25	6,6	2611,4	1		
11.08.2021					5,1			126	46
20.09.2021	11,3	261,6	1,24	2,25		982,6	1,05	112	53

Примечание. ПТГ — паратгормон; 25(ОН)D — 25-гидроксикальциферол; Са ион. — ионизированный кальций; Са скорр. — кальций, скорректированный на альбумин; ЩФ — щелочная фосфатаза; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При поступлении отмечалось повышение сывроточной концентрации ПТГ до 738,8 пг/мл [15–65] при умеренной гипокальциемии (Са скорр. 2,11 ммоль/л [2,15–2,55]), нормофосфатемии (1,25 ммоль/л [0,74–1,52]), гипокальциурии (0,8 ммоль/сут [2,5–8]). В отделении был инициирован прием карбоната кальция, проведена титрация дозы альфакальцидола до 3 мкг в сутки. На фоне терапии отмечена положительная динамика: концентрация ПТГ снизилась до 322,9 пг/мл, достигнуты низконормальные концентрации кальция крови (Са скорр. 2,15 ммоль/л). При УЗИ ОЩЖ выявлены эхографические признаки образования правой нижней ОЩЖ размерами 1,2×0,8×0,7 см. В отделении проведен скрининг осложнений гиперпаратиреоза, в ходе которого сохранялось снижение фильтрационной функции

почек (рСКФ по СКД-EPI 51 мл/мин/1,73 м²). По данным УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) подтвержден двусторонний нефролитиаз (диаметром 0,3–0,7 см).

Также обращало на себя внимание значимое повышение сывроточных концентраций маркеров костного обмена: остеокальцин >300 нг/мл [11–43], С-концевые телопептиды коллагена I типа 3,61 нг/мл [0,3–0,57], щелочная фосфатаза 308 Ед/л [40–150]. Впервые проведена рентгенденситометрия, максимальное снижение минеральной плотности кости ниже ожидаемых возрастных значений до -2,8 SD по Z-критерию отмечалось в поясничном отделе позвоночника (L1–L4). Учитывая наличие в анамнезе перелома левой голени, проведена рентгенография: определялся консолидированный перелом в средней трети без смещения (см. рис 1А). При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника

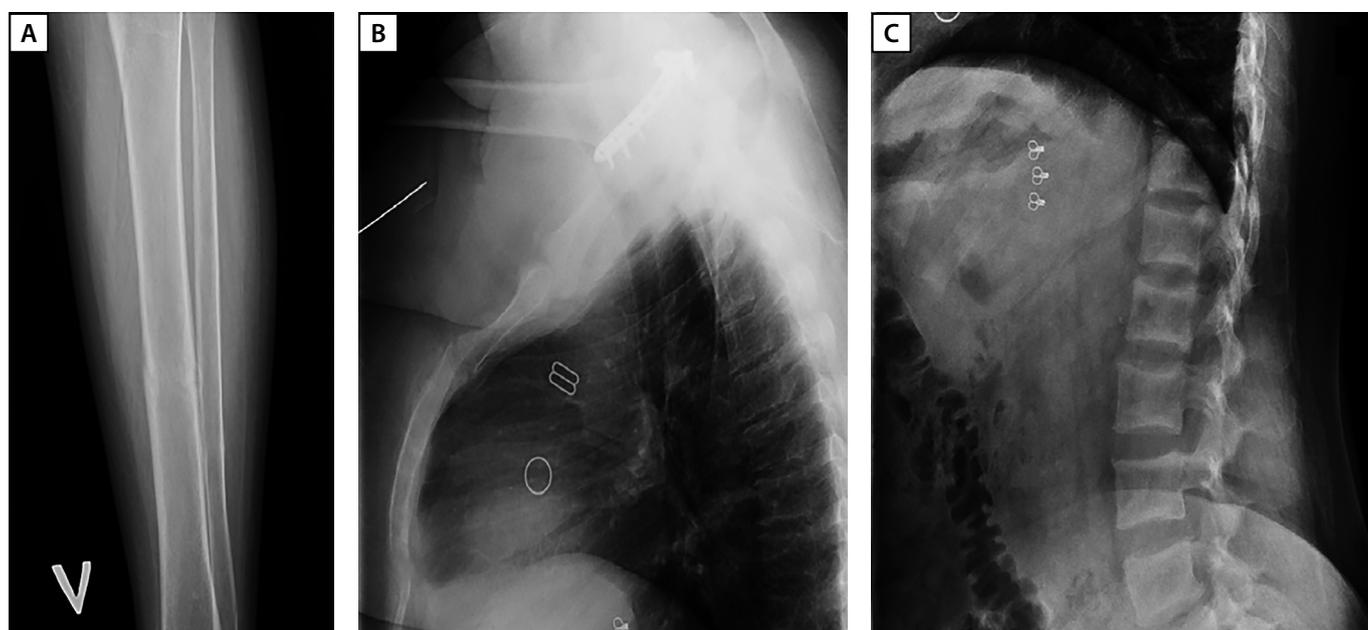


Рисунок 1. А — рентгенография левой голени в прямой проекции. Консолидированный перелом в средней трети без смещения. В — рентгенография грудного отдела позвоночника в боковой проекции. Гиперкифоз, умеренный остеохондроз, спондилез. Начальная компрессия тел Th7, Th8 позвонков по краниальной и каудальной площадкам преимущественно в передней трети позвонков (потеря до 5% массы). С — рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Гиперлордоз, остеохондроз, ретролистез L4 и L1 на 2 мм. Начальная компрессия тел L5 (до 8% потери массы по каудальной площадке в задней трети позвонка), L3 (до 5% в средней трети), L2 (до 8% в средней трети) позвонков.

данных за наличие компрессионных переломов не получено, однако визуализированы признаки начальной компрессии тел нескольких позвонков (рис. 1 В, С). По данным МСКТ визуализировались признаки фиброзно-кистозного остеита, консолидированных переломов 6 ребра справа и 6–8 ребер слева.

В общеклиническом анализе крови отмечалась анемия легкой степени тяжести смешанного генеза (за счет миелофиброза на фоне ПГПТ, V_{12} -дефицитная, ранее также желездефицитная): эритроциты $3,48 \times 10^{12}$ кл./л, гемоглобин 108 г/л. Назначена терапия цианкобаламином, фолиевой кислотой, рекомендовано продолжить прием пероральных препаратов железа.

С учетом тяжести течения ПГПТ и наличия в анамнезе опухоли челюсти, клинически заподозрен синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЛТ).

Для верификации диагноза был выполнен пересмотр гистологических препаратов, по результатам которого верифицирована аденома левой нижней ОЩЖ (рис. 2). Морфологическая картина образования челю-

сти более всего соответствовала фиброзно-кистозному остеиту с формированием «бурой» опухоли верхней челюсти (рис. 3).

Кроме того, проведено генетическое исследование панели «гиперпаратиреоз» (методом NGS исследованы гены *AIP, AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, DICER1, FAM111A, GATA3, GCM2, GNA11, GNAS, MEN1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTEN, PTTG2, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TBCE*), патогенных мутаций в представленных генах не обнаружено.

Рекомендации при выписке и дальнейшее наблюдение

Пациентке при выписке была рекомендована медикаментозная терапия препаратами кальция (3000 мг в сутки), витамина D (альфакальцидол 4 мкг в сутки, холекальциферол 2000 МЕ в сутки), а также терапия коррекции анемии смешанного генеза (таблетированные препараты железа, цианкобаламин и фолиевая кислота).

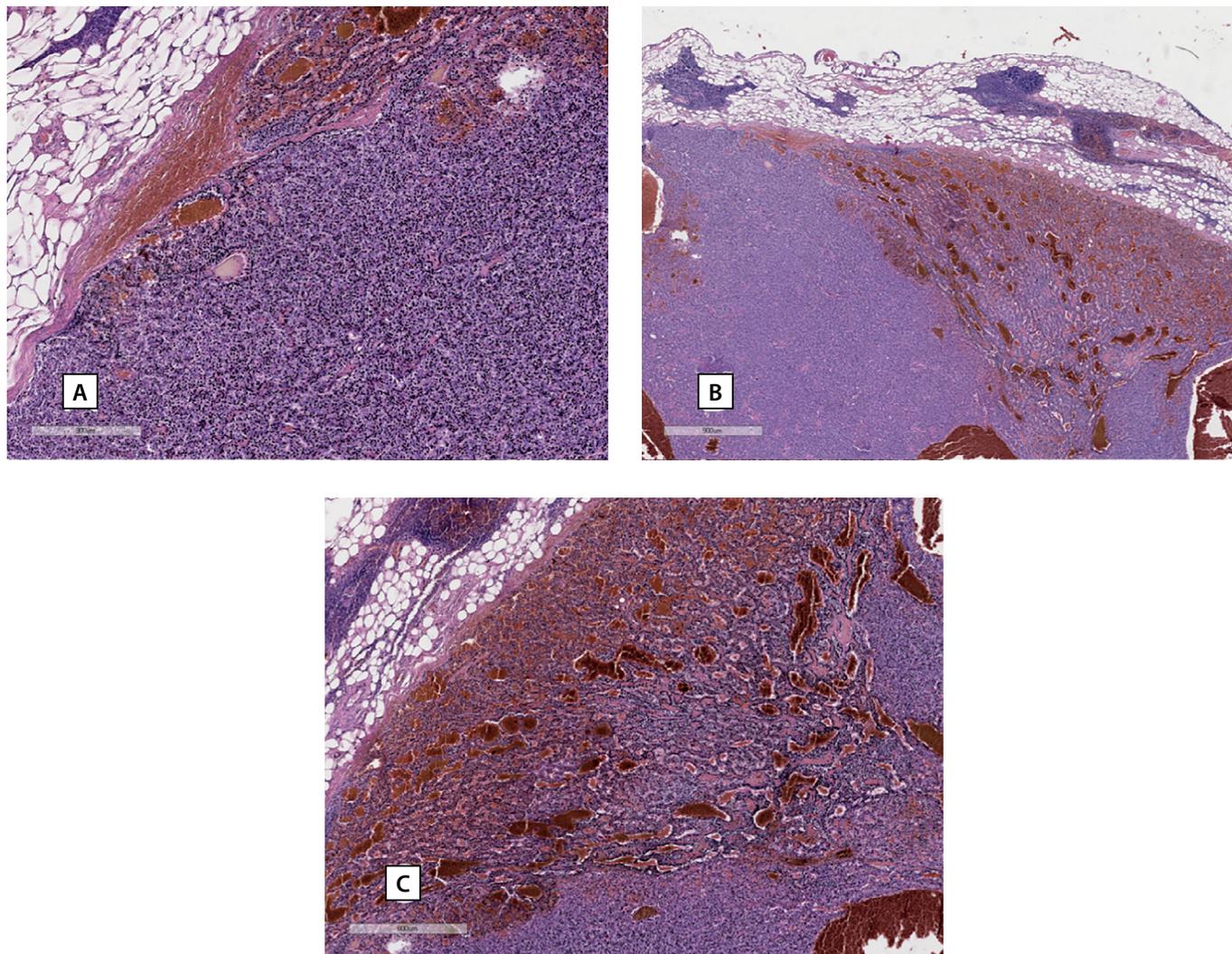


Рисунок 2. А–С — гистологические препараты образования (аденомы) околощитовидной железы.

Определяется новообразование преимущественно солидного строения с участками фолликулярного и более гнездового строения из небольших клеток с умеренным количеством оптически прозрачной цитоплазмы, округлыми относительно мономорфными темными базофильными ядрами без видимых ядрышек в них. Митотическая активность в 10 исследованных полях зрения ($\times 400$) — не определяется. В новообразовании отмечаются фибрированные прослойки, очаги кровоизлияний. По периферии новообразования присутствует соединительнотканная капсула, за пределами которой в жировой клетчатке отмечаются мелкие фрагменты ткани тимуса, представленные корковым веществом с единичными тельцами Гассала.

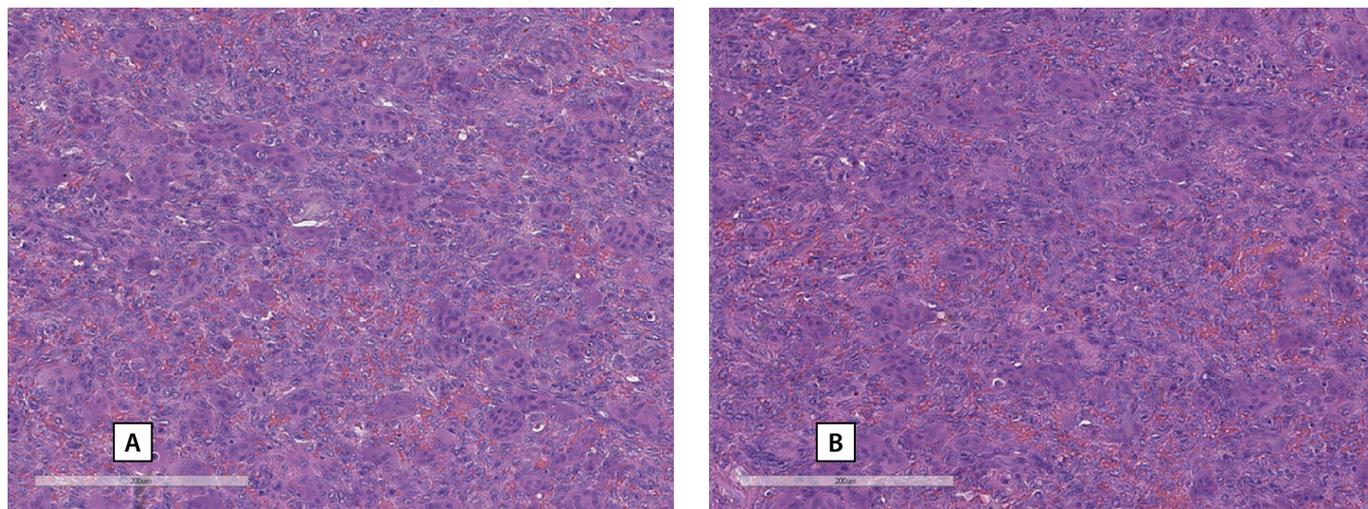


Рисунок 3. А, В — гистологические препараты образования («бурой» опухоли) челюсти.

Определяется остеокластическая резорбция кости с разрастанием фиброзной ткани в межтрабекулярных пространствах с выраженным миелофиброзом. Отмечаются немногочисленные очаги сохранного кроветворения

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная сложность ведения данной пациентки заключалась в правильных интерпретации клинических данных и проведении дифференциальной диагностики трех состояний: тяжелого течения ПГПТ вследствие аденомы, рака ОЩЖ и синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ).

Как уже было отмечено выше, частота манифестных форм ПГПТ в Российской Федерации значимо превышает таковую в странах Европы и США [4]. Рак ОЩЖ, в свою очередь, ответственен лишь за 0,1–5% всех случаев ПГПТ, однако эти пациенты отличаются высокой частотой рецидива и неблагоприятным прогнозом при первично не радикальном лечении [8, 9].

Сложность заключается в том, что на сегодняшний день отсутствуют способы достоверной предоперационной диагностики карцином ОЩЖ. Чаще всего используется сочетание следующих критериев: выраженная гиперкальциемия (>3 ммоль/л); трехкратное или более повышение концентрации ПТГ относительно верхней границы референсного интервала лаборатории и размер образования более 3 см. Также для карцином ОЩЖ характерна манифестация гиперпаратиреоза с наличием тяжелых осложнений, таких как фиброзно-кистозный остеит, рецидивирующий нефролитиаз, гиперкальциемические кризы. В ряде публикаций пальпация объемного образования выступала еще одной клинической детерминантой карциномы: такие образования определялись пальпаторно в 30–76% случаев, тогда как доброкачественные опухоли ОЩЖ обычно не пальпировались [10, 11]. К УЗ-характеристикам карцином относят изоэхогенность, неровность контура и неоднородность структуры [12, 13]. Однако все описанные критерии обладают достаточно низкой чувствительностью и специфичностью.

ПГПТ является ключевым компонентом синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ) — редкого аутосомно-доминантного заболевания, возникающего при мутации в гене *CDC73*. Помимо ПГПТ, проявляется это заболевание оссифицирующими фибромами нижней челюсти. Дебют ПГПТ чаще всего происходит в молодом

возрасте. При этом частота карцином ОЩЖ в этой когорте больных значительно выше популяционной и достигает 10–21,6%. Точная распространенность синдрома НРТ-ЖТ до сих пор неизвестна [14, 15].

Важность предоперационной диагностики карцином ОЩЖ, и в частности синдрома НРТ-ЖТ, обусловлена различной хирургической тактикой у таких больных. Оптимальный объем операции при ПГПТ в рамках НРТ-ЖТ не определен. Возможна паратиреоидэктомия (ПТЭ) при доброкачественном поражении одной ОЩЖ, при поражении нескольких ОЩЖ — субтотальная или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией. При дооперационном подозрении на карциному ОЩЖ — удаление «единым блоком» злокачественной опухоли ОЩЖ, прилежащей доли ЩЖ и перешейка, клетчатки и лимфатических узлов VI зоны на стороне поражения, а также любой спянной с опухолью мышцы, чтобы предотвратить разрыв капсулы и появление метастазов [16–18].

На этапе первичной диагностики у нашей пациентки обнаруживался целый ряд признаков, характерных для карцином ОЩЖ: ПГПТ с выраженной гиперкальциемией и значительным повышением концентрации ПТГ, наличие тяжелых осложнений, большой размер образования. Сопутствующее образование нижней челюсти и дебют ПГПТ в молодом возрасте (диагноз ПГПТ был установлен в возрасте 39 лет, а первые клинические симптомы возникли в возрасте 34 лет) не позволяли исключить синдром НРТ-ЖТ.

При поступлении у пациентки, перенесшей ПТЭ, отмечалось значительное повышение концентрации ПТГ в сочетании с гипокальциемией и гипокальциурией. С учетом исходной тяжести поражения костной ткани это было расценено как проявление синдрома «голодных костей» вследствие повышенной активности остеобластов и поступления кальция в кости [19, 20].

Однако, учитывая характер течения заболевания, требовалась морфологическая верификация диагноза, что было выполнено путем пересмотра гистологических препаратов образования ОЩЖ в референс-центре. В итоге диагностирована аденома. Для купирования симптомов гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза

скорректированы дозы препаратов витамина D и кальция с достижением положительной динамики ПТГ при сохранении нормокальциемии.

Важно отметить этап дифференциальной диагностики оксифицирующих фибром челюсти при синдроме НРТ-ЖТ и «бурых» опухолей, возникающих при тяжелом течении ПГПТ любой другой этиологии.

Диагноз «бурой» опухоли является в первую очередь клиническим и определяется по наличию при рентгенографии или МСКТ нескольких хорошо выраженных остеолитических очагов на фоне гиперпаратиреоза и гиперкальциемии. Гистологические особенности опухоли являются результатом повышенной активности остеокластов, заменяющих кость реактивной волокнистой тканью, вследствие чего неспецифичны и могут напоминать другие гигантоклеточные опухоли [21–24]. Своё название «бурые» опухоли получили из-за появления коричневатой окраски ткани в результате микрогеморрагий интерстиция и отложения гемосидерина. Встречаются «бурые» опухоли примерно у 2% пациентов с гиперпаратиреозом, такие образования обычно поражают нижнюю челюсть, ключицу, ребра и кости таза [25].

Остеобластокластомы, в отличие от «бурых» опухолей, представляют собой, как правило, доброкачественные остеогенные опухоли, а не очаги остеолитического поражения, однако по мере роста образования наблюдаются истончение и вздутие коркового слоя челюсти без его разрушения. При гистологическом исследовании выявляются многоядерные гигантские остеокласты, одноклеточные гигантские остеобласты [26].

В описанном случае наблюдалось мультифокальное поражение костной ткани (переломы костей конечностей, компрессии тел позвонков), что в большей степени соответствовало «бурым» опухолям при тяжелом течении ПГПТ, а не оксифицирующей фиброме челюсти. По данным гистологического исследования препарата челюсти по месту жительства у пациентки изначально была диагностирована остеобластокластома. Однако при пересмотре препаратов в НМИЦ эндокринологии гистологически было подтверждено предположение о «бурой» опухоли. Это подчеркивает важность комплексной оценки результатов гистологического исследования в связи со схожестью микроскопических картин «бурых» опухолей и других опухолей челюсти.

С целью окончательного исключения синдрома НРТ-ЖТ данной пациентке выполнено секвенирование генов, ассоциированных с гиперпаратиреозом, мутации (в частности, в гене *CDC73*) выявлены не были.

Таким образом, представленный клинический случай является примером ретроспективной диагностики природы тяжелого гиперпаратиреоза у молодой женщины. В качестве итога анализа мы хотим суммировать имеющиеся на сегодняшний день практические рекомендации по дифференциальной диагностике тяжелого течения ПГПТ с объемным образованием челюсти.

1. При обращении пациента молодого возраста (до 40 лет) с низкоэнергетическими переломами в анамнезе/мочекаменной болезнью/подозрением на опухоли костей, симптомами гиперкальциемии необходимо исследование уровня общего кальция, альбумина (с расчетом альбумин-скорректированного кальция), ПТГ крови [27].

2. При подтверждении ПГПТ необходимо провести скрининг осложнений со стороны костной, мочевыделительной систем и др., а также топическую диагностику методами первой линии (УЗИ и сцинтиграфия, предпочтительно с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией) [27].
3. Диагноз карциномы ОЩЖ на дооперационном этапе может быть заподозрен при сочетании следующих факторов — размер образования более 3 см, ПТГ выше 3 норм лаборатории, размер образования более 3 см и др. [28–30].
4. При наличии сопутствующего образования нижней челюсти и/или отягощенного наследственного анамнеза (родственник первой линии родства с верифицированной мутацией *CDC73* и/или верифицированным диагнозом ПГПТ, в том числе вследствие карциномы) следует заподозрить синдром НРТ-ЖТ и рекомендовать пациенту генетическое исследование (секвенирование гена *CDC73*) [31, 32].
5. При подозрении на злокачественное поражение ОЩЖ и/или при наличии синдрома НРТ-ЖТ необходимо направление пациента в специализированный стационар для решения вопроса о дальнейшей лечебной тактике, в том числе с решением вопроса об объеме хирургического лечения с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного (удаление образования «единым блоком») с целью минимизации риска рецидивов карцином ОЩЖ [[16] [33].
6. Необходимо гистологическое исследование послеоперационного материала (ткани удаленной ОЩЖ), в частности, с применением иммуногистохимических методов для определения степени злокачественности удаленного образования. Наиболее чувствительным и специфичным для рака ОЩЖ фактором считается утрата ядерной экспрессии парафибромина; в ряде случаев информативна оценка маркера пролиферативной активности Ki-67 [34–36].
7. При подтверждении по результатам гистологических исследований рака ОЩЖ или атипичической аденомы ОЩЖ пациентам рекомендовано активное динамическое наблюдение для своевременного выявления потенциальных рецидивов [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует значимость дифференциальной диагностики тяжелого течения ПГПТ с объемным образованием челюсти и важность оценки критериев трех состояний: тяжелого течения ПГПТ вследствие аденомы, рака ОЩЖ и синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-ЖТ).

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. Матюшкина А.С. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Горбачева А.М. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Еремкина А.К. — анализ клинических и литературных данных, написание и редактирование статьи; Ткачук А.В. — проведение гистологического и ИГХ-исследования; Мокрышева Н.Г. — анализ клинических данных, редактирование

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kim SJ, Shoback DM. Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(4):609-628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.006>
- Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary hyperparathyroidism: A narrative review of diagnosis and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(8):1604. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10081604>
- Silverberg SJ, Walker MD and Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:13-22. doi: <https://doi.org/10.1159/000491035>
- Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии.* — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):300-310. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
- Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):136-142. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.20182>
- Apaydin T, Yavuz DG. Seven cases of parathyroid carcinoma and review of the literature. *Hormones (Athens).* 2021;20(1):189-195. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00220-y>
- Sampanis N, Gavriilaki E, Paschou E, et al. Ossification of the cervical ligamentum flavum and osseous brown tumor: late manifestations of primary hyperparathyroidism misdiagnosed in a case of parathyroid carcinoma. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1138/ccmbm/2016.13.1.054>
- Benchafai I, Afani L, Errami N, et al. Carcinome parathyroïdien géant: difficultés diagnostiques et stratégies thérapeutiques. *Pan Afr Med J.* 2017;(26):211. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.211.8770>
- Shruti S, Siraj F. Parathyroid carcinoma: an unusual presentation of a rare neoplasm. *GMS Ger Med Sci.* 2017;(15):21. doi: <https://doi.org/10.3205/000262>
- Ozolins A, Narbutis Z, Vanagas A, et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):943-951. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1361-4>
- Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg.* 1993;217(6):595-603. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199306000-00001>
- Liu J, Zhan WW, Zhou JQ, Zhou W. Role of ultrasound in the differentiation of parathyroid carcinoma and benign parathyroid lesions. *Clin Radiol.* 2020;75(3):179-184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.10.004>
- 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>
- Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 23-29. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(2):23-29 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9877>
- Oertli D, Udelsman R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* 3rd ed. Berlin: Springer; 2007. P. 311-327.
- Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer.* 1973;31(3):600-605. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197303\)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197303)31:3<600::AID-CNCR2820310316>3.0.CO;2-0)
- Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86(3):102012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012>
- Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
- Cartwright C, Anastasopoulou C. Hungry Bone Syndrome. 2022 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Shetty AD, Namitha J, James L. Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism: A case report. *J Int Oral Health.* 2015;7(2):50-52.
- Rosenberg AE, Nielsen GP. Giant cell containing lesions of bone and their differential diagnosis. *Curr Diagnostic Pathol.* 2001;7(4):235-246. doi: <https://doi.org/10.1054/cdip.2001.0080>
- Mori H, Okada Y, Arai T, et al. A case of multiple brown tumors with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(1):123-127. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0364-2>
- Dhaniwala NS, Dhaniwala MN. Multiple brown tumors in a case of primary hyperparathyroidism with pathological fracture in femur. *J Orthop Case Rep.* 2020;10(6):49-53. doi: <https://doi.org/10.13107/jocr.2020.v10.i06.1872>
- Panagopoulos A, Tatani I, Kourea HP, et al. Osteolytic lesions (brown tumors) of primary hyperparathyroidism misdiagnosed as multifocal giant cell tumor of the distal ulna and radius: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1723-y>
- Mykhaylichenko VY, Karakursakov NE, Miroshnik KA. Osteoblastoclastoma – a clinical mask of primary hyperparathyroidism. *Malign tumours.* 2017;(1):26-29. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-1-26-29>
- Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, AK, Krupinova YA, 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>
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околичитовидных желез // *Эндокринная хирургия.* — 2017. — Т. 11. — №3. — С. 136-145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery.* 2017;11(3):136-145. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173136-145>
- Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer.* 2000;88(12):2887. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000615\)88:12<2887::aid-cnrc32>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2887::aid-cnrc32>3.0.co;2-f)
- Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res.* 2019;51:63-76. doi: <https://doi.org/10.1159/000491039>
- Iacobone M, Masi G, Barzon L, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: a report of three large kindred. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(5):817-825. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0511-y>
- Weaver TD, Shakir MKM, Hoang TD. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):29-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000510002>
- Canu GL, Medas F, Cappellacci F, et al. Is extensive surgery really necessary in patients with parathyroid carcinoma? Single-centre experience and a brief review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2021;92:227-233.
- Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, et al. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):299-306. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02460.x>

35. Ciuffi S, Cianferotti L, Nesi G, et al. Characterization of a novel CDC73 gene mutation in a hyperparathyroidism-jaw tumor patient affected by parathyroid carcinoma in the absence of somatic loss of heterozygosity. *Endocr J*. 2019;66(4):319-327. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0387>
36. Benchafai I, Afani L, Errami N, et al. Carcinome parathyroïdien géant: difficultés diagnostiques et stratégies thérapeutiques. *Pan Afr Med J*. 2017;(26):211. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.211.8770>

Рукопись получена: 05.08.2022. Одобрена к публикации: 19.09.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Матюшкина Анна Сергеевна [Anna S. Matyushkina]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8265-5809>; e-mail: matiuschkinaa@yandex.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; SPIN-код: 4568-4179; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

Ткачук Арина Вадимовна [Arina V. Tkachuk, MD, Clinical Resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>; SPIN-код: 8825-8874; e-mail: arinatarasova@inbox.ru

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokryshevan@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Матюшкина А.С., Горбачева А.М., Еремкина А.К., Ткачук А.В., Мокрышева Н.Г. Случай клинически агрессивного течения первичного гиперпаратиреоза, алгоритм дифференциальной диагностики // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 59-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13159>

TO CITE THIS ARTICLE:

Matyushkina AS, Gorbacheva AM, Tkachuk AV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Case of clinically "aggressive" course of primary hyperparathyroidism, algorithm of differential diagnosis. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):59-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13159>

ОЦЕНКА КРАТКОСРОЧНОЙ И ДОЛГОСРОЧНОЙ РЕМИССИИ АКРОМЕГАЛИИ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ

© А.С. Луценко^{1*}, Ж.Е. Белая¹, Е.Г. Пржиялковская¹, А.М. Лапшина¹, А.Г. Никитин², В.Н. Азизян¹, О.В. Иващенко¹, А.Ю. Григорьев¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Нейрохирургическое лечение является наиболее эффективным методом терапии акромегалии. Учитывая преобладающую долю макроаденом у пациентов с акромегалией, оперативное лечение не всегда является успешным, даже при экспертном уровне нейрохирурга. Определение частоты ремиссии акромегалии после хирургического лечения и поиск дооперативных предикторов эффективности являются актуальными задачами современных исследований.

ЦЕЛЬ. Оценить краткосрочную и долгосрочную ремиссию акромегалии после эндоскопической трансназальной аденомэктомии в условиях высокоспециализированного стационара и определить предикторы эффективности нейрохирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое проспективное неконтролируемое исследование. В выборку включались пациенты с активной стадией акромегалии, не получавшие медикаментозную терапию аналогами соматостатина, направленные на эндоскопическую трансфеноидальную аденомэктомию. Экспрессия микроРНК плазмы проведена методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Послеоперационные образцы аденом направлены на иммуногистохимическое исследование с определением морфологического варианта и экспрессии рецепторов соматостатина 2 и 5 подтипов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 44 пациента, из них 32,8% мужчин, медиана возраста составила 47,0 [34,0; 55,0], уровень инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1) — 744,75 нг/мл [548,83; 889,85], соматотропного гормона (СТГ) — 9,5 нг/мл [4,94; 17,07], объем опухоли — 832 мм³ [419,25; 2532,38]. Ранняя послеоперационная ремиссия достигнута у 35 больных (79,5%). Пациенты, достигшие кратковременной ремиссии, имели более высокий уровень ИФР-1 и базальный СТГ. Медиана наблюдения составил 19,0 мес [12,5; 29,0]. Длительная ремиссия достигнута у 61,4% (27 больных), ремиссии не было у 9 (20,5%), рецидив выявлен у 2 пациентов (4,5%), 6 потеряны для наблюдения (13,6%). У пациентов с долгосрочной ремиссией отмечались более низкие базальные уровни СТГ и ИФР-1. Различий по уровням исследованных микроРНК не выявлено. Проведена оценка прогностической ценности базального СТГ до операции в определении долгосрочной ремиссии: площадь под кривой 0,811 (95% ДИ 0,649; 0,973). Пороговое значение 15,55 нг/мл соответствовало чувствительности 70,0 (34,8; 93,3)%, специфичности — 85,7 (67,3; 96,0)%, точности — 81,6 (65,7; 92,3)%, прогностической ценности положительного результата — 63,6 (39,3; 82,5)%, прогностической ценности отрицательного результата — 88,9 (75,4; 95,4)%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота краткосрочной и долгосрочной ремиссии после эндоскопической трансфеноидальной аденомэктомии в изученной когорте составила 79,5 и 61,4% соответственно и сравнима с литературными данными нейрохирургических центров экспертного уровня. Базальный СТГ демонстрирует потенциальную ценность в прогнозировании долгосрочной ремиссии акромегалии, однако для получения более точных отрезных значений необходимы дальнейшие исследования на расширенной выборке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; нейрохирургическое лечение; аденома гипофиза; микроРНК.

SHORT-TERM AND LONG-TERM REMISSION AFTER ENDOSCOPIC TRANSNASAL ADENOMECTOMY IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

© Alexander S. Lutsenko^{1*}, Zhanna E. Belaya¹, Elena G. Przhialkovskaya¹, Anastasia M. Lapshina¹, Alexey G. Nikitin², Vilen N. Azizyan¹, Oksana V. Ivaschenko¹, Andrey Yu. Grigoriev¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA, Moscow, Russia

BACKGROUND. Neurosurgery is the most effective treatment for acromegaly. As most of the patients present with macroadenomas, surgical treatment is not always successful, even with the expert level of a neurosurgeon. Assessment of the post-operative remission rates in acromegaly preoperative predictors of treatment efficacy is an urgent task of modern research.

AIM: To assess the short-term and long-term remission of acromegaly after endoscopic transnasal adenomectomy in a tertiary medical center and assess preoperative predictors of the treatment effectiveness.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, prospective, uncontrolled study was conducted. We included patients with active acromegaly who did not receive medical therapy with somatostatin analogues and were referred for endoscopic



transsphenoidal adenomectomy. Plasma miRNA expression was assessed by quantitative reverse transcription PCR. Postoperative samples of adenomas were sent for study, with the determination of the immunohistochemical staining for somatostatin receptors 2 and 5 subtypes and morphology was performed on postoperative adenoma samples.

RESULTS: The study included 44 patients: 32.8% men, median age 47.0 [34.0; 55.0], IGF-1 744.75 ng/ml [548.83;889.85], growth hormone 9.5 ng/ml [4.94; 17.07]. Tumor volume 832 mm³ [419.25; 2532.38]. Early postoperative remission was achieved in 35 patients (79.5%). Patients who achieved short-term remission had higher IGF-1 and basal growth hormone levels. Median follow-up was 19.0 months [12.5;29.0]. Long-term remission was achieved in 61.4% (27 patients), no remission in 9 (20.5%), recurrency in 2 patients (4.5%), 6 patients were to follow-up (13.6%). In patients with long-term remission, we observed lower growth hormone and IGF-1 levels. No differences in miRNA expression was observed. The predictive value of basal GH before surgery for long-term remission was assessed: area under the curve 0.811 (95% CI: 0.649; 0.973). A cut-off value of 15.55 ng/mL corresponded to a sensitivity of 70.0% (34.8%; 93.3%), a specificity of 85.7% (67.3%; 96.0%), an accuracy of 81.6% (65.7%; 92.3%), PPV 63.6% (39.3%; 82.5%), NPV 88.9% (75.4%; 95.4%).

CONCLUSION: Rates of short-term and long-term remission after endoscopic transsphenoidal adenomectomy in our cohort is 79,5% и 61,4%, respectively, and is comparable with literature data for expert pituitary centers. Preoperative GH shows potential value in predicting the long-term remission of acromegaly, but further studies in a larger sample are needed to obtain more accurate cut-off values.

KEYWORDS: *acromegaly; neurosurgery; pituitary adenoma; microRNA.*

ОБОСНОВАНИЕ

Нейрохирургическое лечение по-прежнему является наиболее эффективным методом терапии акромегалии. В настоящее время основными подходами к хирургическому лечению являются микроскопическая и эндоскопическая трансназальная аденомэктомия (ТНАЭ). Хотя частота ремиссии среди пациентов с микроаденомами достаточно высока и достигает 75%, эффективность хирургического лечения макроаденом, в зависимости от характера роста, значительно меньше — 33–44,5%, что имеет критическое значение в случаях акромегалии, где частота макроаденом преобладает [1]. При этом, даже если оперативное лечение неэффективно, гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования удаленной опухоли позволяют оценить морфологическое строение и рецепторный профиль и определить оптимальное направление дальнейшего ведения [2].

В настоящее время существуют клинические, радиологические, иммуногистохимические и генетические предикторы эффективности нейрохирургического лечения акромегалии. Клиническими факторами неэффективности являются мужской пол, молодой возраст, большой размер аденомы, высокие предоперационные значения соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1), однако данные показатели не соответствуют многим критериям идеального биомаркера. Основным радиологическим предиктором является степень инвазии аденомы в кавернозный синус, наиболее часто оцениваемая по шкале Knosp. Индекс пролиферации Ki-67 является прогностическим маркером эффективности лечения акромегалии, однако оценку данного показателя можно провести только после хирургического вмешательства. Полиморфизмы гена ИФР-1 и рецептора гормона роста относятся к генетическим предикторам эффективности оперативного лечения [3, 4].

Chen C.J. и соавт. провели систематический обзор с целью сравнить исходы микрохирургической и эндоскопической ТНАЭ: анализ включал суммарно 52 исследования, 4375 пациентов. Авторы систематического обзора делают вывод, что оба подхода являются применимыми для лечения акромегалии и демонстрируют схо-

жие показатели ремиссии. При этом опыт хирурга и владение техникой оказывают значимое влияние на исходы в обоих случаях [5].

Определение частоты краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после нейрохирургического вмешательства является актуальной задачей, позволяющей сопоставить эффективность радикального лечения между центрами и определить возможные пути улучшения данных показателей. Поиск прогностических маркеров эффективности нейрохирургического лечения акромегалии также направлен на определение пациентов, нуждающихся в более активном наблюдении после операции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить краткосрочную и долгосрочную ремиссию акромегалии после эндоскопической ТНАЭ в условиях высокоспециализированного стационара и определить предикторы эффективности нейрохирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Период набора: декабрь 2016–ноябрь 2018 гг.

Исследуемые популяции

В рамках исследования изучалась популяция пациентов с акромегалией, направленных на нейрохирургическое лечение.

Критерии включения: мужской и женский пол, возраст 18 лет и старше, активная стадия акромегалии (код МКБ-10 E22.0), подтвержденная характерными клиническими проявлениями, повышением уровня ИФР-1 (согласно возрастному референсному диапазону) и отсутствием подавления секреции СТГ менее 1,0 нг/мл в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

Критерии исключения: прием аналогов соматостатина в анамнезе или на момент включения в исследование, лучевая терапия в анамнезе, акромегалия вследствие генетических синдромов, период беременности и лактации, психические заболевания, онкологические заболевания, наличие острых заболеваний и декомпенсации сопутствующих заболеваний на момент включения.

Критерии прекращения участия в исследовании: потеря для наблюдения, смерть.

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

Выборка формировалась сплошным способом.

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

ИФР-1 (возраст-специфические референсные диапазоны: 18–20 лет — 127–584 нг/мл; 21–25 лет — 116–358 нг/мл; 26–30 лет — 117–329 нг/мл; 31–35 лет — 115–307 нг/мл; 36–40 лет — 109–284 нг/мл; 41–45 лет — 101–267 нг/мл; 46–50 лет — 94–252 нг/мл; 51–55 лет — 87–238 нг/мл; 56–60 лет — 81–225 нг/мл и 61–65 лет — 75–212 нг/мл) и СТГ (референсный диапазон: 0,6–6,9 нг/мл) измеряли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Liaison. Измерение уровня пролактина проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Vitros 3600 (референсный диапазон: 69–340 мЕд/л).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Harmony 1.0T фирмы Siemens (Германия) с введением гадолиниевого контрастного препарата. Объем опухоли (V) был рассчитан способом, предложенным G. Di-Chiro и K.B. Nelson для измерения объема гипофиза:

$$V=0,5 \times L \times W \times T,$$

где L — высота аденомы; W — ширина; T — переднезадний размер (толщина); выраженные в мм [6].

Гистологическое и ИГХ-исследование проведены на послеоперационных образцах с наличием опухолей, объем которых был достаточен для гистологического и ИГХ-исследований. Приготовление гистологических препаратов проводилось по стандартной методике с использованием гистопротектора (Leica asp200) с проведением дегидратации полученных фрагментов ткани опухоли в абсолютном спирте в течение 12 ч, затем ткань заливалась в парафиновые блоки, после чего из парафиновых блоков производились срезы толщиной не более 5 мкм. Далее срезы депарафинизировали, окрашивали гематоксилином и эозином и проводили ИГХ-реакции с антителами к СТГ (разведение 1:400, Dako, поликлональные кроличьи), пролактину (разведение 1:600, Dako, поликлональные кроличьи), низкомолекулярному цитокератину (разведение 1:100, моноклональные мышиные, клон CAM 5.2 Cell Marque), рецепторам соматостатина 2-го подтипа (разведение 1:100, Epitomics, моноклональные кроличьи, клон EP 149), рецепторам соматостатина 5 подтипа (разведение 1:100, абсам, моноклональные

кроличьи, клон UMB-5), с демаскирующей обработкой буфером с высоким pH. ИГХ-исследование выполнено с помощью автоматизированного аппарата (иммуностейнер Leica Bond Max) по стандартному протоколу.

В соответствии с морфологической классификацией ВОЗ от 2017 г. [7] в исследованных образцах ткани опухоли гипофиза были разделены на плотногранулированные соматотропиномы (ПГС), редкогранулированные соматотропиномы (РГС), маммосоматотропиномы (МС), смешанные сомато- и лактотрофные аденомы (ССЛ). ПГС представлены оксифильными клетками (при окраске гематоксилином и эозином) с интенсивным окрашиванием цитоплазмы большинства опухолевых клеток с антителами к СТГ и низкомолекулярному цитокератину (при ИГХ), РГС — опухоли гипофиза из оксифильных и хромобных клеток (при окраске гематоксилином и эозином) с очаговой или слабо выраженной иммуноэкспрессией СТГ цитоплазмы опухолевых клеток и наличием фиброзных телец в более 75% клеток опухоли. МС состоят из одной популяции клеток, способных экспрессировать СТГ и пролактин. ССЛ состоят из двух популяций клеток, каждая из которых имеет позитивное окрашивание на СТГ или пролактин.

В качестве контроля для антител к СТГ, CAM 5.2 и пролактину использовали ткань трупного аденогипофиза.

Генетические исследования

МикроРНК в данной когорте ранее изучались в двухэтапном исследовании [8, 9]. В настоящем исследовании проведена оценка уровней микроРНК у пациентов в зависимости от достижения краткосрочной и долгосрочной ремиссии после нейрохирургического вмешательства.

Выделение микроРНК проводилось из 200 мкл плазмы с использованием наборов miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия), согласно инструкции производителя, на автоматической станции QIAcube (Qiagen, Германия). Для предотвращения деградации в выделенную РНК добавляли 1 ед. RiboLock RNase Inhibitor (Thermo Fisher Scientific, США) на 1 мкл раствора нуклеиновых кислот. Концентрацию суммарной РНК в водном растворе оценивали на спектрофотометре NanoVue Plus (GE Healthcare, Великобритания).

Анализ экспрессии микроРНК производили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией (RT-qPCR). Исследование проведено на оборудовании StepOnePlus (Applied Biosystems, США) с наборами TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis (Thermo Fisher Scientific, США) и TaqMan Advanced miRNA (Thermo Fisher Scientific, США), согласно инструкциям производителей. Общий объем ПЦР составлял 20 мкл. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95°C/20 с — 1 цикл; 95°C/1 с, 95°C/20 с — 40 циклов. Данные экспрессии нормализованы с использованием геометрической средней референсной микроРНК (cel-miR-39-3p). Для получения значений пороговых циклов (cycle threshold, Ct) использовано программное обеспечение SDS (версия 2.3, Applied Biosystems, США). Значение Ct < 35 выбрано в качестве порогового для определения экспрессии микроРНК. Для сравнительной оценки циркулирующих микроРНК использован метод дельта-Ct, выполненный в пакете ddCT версии 1.30.0.

Количественные данные, полученные из исходного анализа RT-qPCR, были преобразованы с использованием \log_2 fold changes (FC) в сравнении с контролем (cel-39), чтобы обеспечить прямое сравнение между группами. Затем значения FC2 сравнивались между каждой парой групп с использованием независимого t-критерия выборки с вычислением нескорректированного значения p и скорректированного значения p для исключения ложного обнаружения различий при множественных сравнениях с использованием метода Бенджамини–Хохберга.

Критерии оценки исходов. Критерием ремиссии акромегалии в раннем послеоперационном периоде считалось подавление уровня СТГ в ходе ПГТТ менее 1,0 нг/мл (строгий критерий ремиссии — менее 0,4 нг/мл). Критерий долгосрочной послеоперационной ремиссии — нормализация уровня ИФР-1 согласно возраст-специфическому референсному диапазону.

Статистический анализ

Основные количественные характеристики пациентов представлены в виде среднего (M) или медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) или межквартильного размаха (25; 75 процентиль — Q25; Q75) в зависимости от характера распределения и выбранного метода анализа. Соотношения качественных признаков представлены в виде долей (%).

Сравнение между количественными параметрами пациентов и группой контроля проводили с использованием непарных двухсторонних t-тестов или критерия Манна–Уитни. Точный критерий Фишера был использован для сравнения двух независимых групп для качественных параметров. Статистически значимым признавался уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$). Для коррекции проблемы множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки значения p в диапазоне между рассчитанным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Статистический анализ и графический вывод результатов выполнялись с использованием программного обеспечения R версии 3.4.0 (2017-04-21).

Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции τ -b Кендалла.

ROC-анализ с расчетом чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) и их 95% доверительного интервала (ДИ) по методу Клоппера–Пирсона проводился для оценки прогностической ценности базального СТГ перед оперативным лечением.

Отрезные значения отбирались согласно критерию Юдена. Затем производилось вычисление основных показателей эффективности диагностического метода: диагностической чувствительности, диагностической специфичности, общей точности, ПЦПР и ПЦОР.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: «Планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России» (протокол заседания №20 от 14 декабря 2016 г.).

Добровольное информированное согласие было подписано всеми пациентами, включенными в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Краткосрочная ремиссия после эндоскопической ТНАЭ

В исследование включены 44 пациента, основные характеристики когорты и краткосрочные результаты нейрохирургического лечения представлены в таблице 1. Значения экспрессии исследованных микроРНК представлены в таблице 2.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с акромегалией и частота краткосрочной ремиссии после ТНАЭ

Параметры	Значения
Количество пациентов	44
Пол, м (%):ж (%)	14 (32,8%):30 (68,2%)
Возраст, лет	47,00 [34,00; 55,00]
ИМТ, кг/м ²	28,25 [25,72; 34,50]
ИФР-1, нг/мл	744,75 [548,83; 889,85]
СТГ базальный, нг/мл	9,50 [4,94; 17,07]
Размер аденомы, n (%):	
Микроаденома	8 (18,2%)
Макроаденома	36 (81,8%)
Объем опухоли (МРТ), мм ³	832 [419,25; 2532,38]
Ремиссия после нейрохирургического лечения, n (%)	35 (79,5%)
Частота ремиссии в зависимости от размера аденомы, n (%):	
Микроаденома	7 (87,5%)
Макроаденома	28 (77,7%)
Частота развития осложнений после нейрохирургического лечения, n (%):	
Гипопитуитаризм	5 (11,4%)
Несахарный диабет	4 (9,1%)

Далее проведено сравнение пациентов в зависимости от достижения ремиссии в раннем послеоперационном периоде (табл. 3). Пациенты с сохраняющейся активностью заболевания имели статистически значимо более высокий уровень базального СТГ по сравнению с пациентами в ремиссии и более высокий ИФР-1 — на уровне статистической тенденции. Различий по уровням исследованных микроРНК не выявлено.

При оценке ремиссии с использованием строгого критерия (подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 0,4 нг/мл) ранняя послеоперационная ремиссия отмечена у 23 пациентов, отсутствие ремиссии — у 21. Выявлена статистическая тенденция к различиям в уровнях базального СТГ до операции, объеме опухоли и экспрессии SSTR2, а также экспрессии miR-215-5p (табл. 4).

Учитывая значимые различия в уровнях базального СТГ, принято решение изучить прогностическую

Таблица 2. Экспрессия микроРНК у пациентов с акромегалией, включенных в исследование (n=44)

МикроРНК	Значение экспрессии
miR-4446-3p	0,274 [0,412; 0,561]
miR-215-5p	0,168 [0,214; 0,289]
miR-342-5p	0,750 [1,139; 1,567]
miR-210-3p	0,992 [1,593; 2,163]
miR-146a-5p	0,651 [1,116; 1,733]
miR-185-5p	0,967 [1,263; 1,461]
miR-34a-5p	0,915 [1,132; 1,536]

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3].

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от достижения краткосрочной ремиссии акромегалии после нейрохирургического лечения

Параметр	Ремиссия (n=35)	Нет ремиссии (n=9)	p*
Возраст, годы	45 [33; 55]	47 [29; 53]	0,328
Пол, м (%):ж (%)	10 (28,6%):25 (71,4%)	4 (44,4%):5 (55,6%)	0,434
ИФР-1, нг/мл	737,60 [532,10; 876,20]	935,60 [649,60; 1186,00]	0,047
Базальный СТГ до операции, нг/мл	8,90 [3,74; 15,20]	36,40 [9,61; 63,30]	0,001
Макроаденома (%):микроаденома (%)	28 (80%):7 (20%)	8 (89%):1 (11%)	1,000
Объем опухоли	858,00 [405,00; 1552,80]	1638,00 [360,00; 3450,00]	0,156
ПГС (%):РГС (%)	23 (74,2%):8 (25,8%)	7 (77,8%):2 (22,2%)	1,000
SSTR2, IRS	6,0 [4,0; 9,0]	6,0 [2,0; 12,0]	0,469
SSTR5, IRS	6,0 [2,0; 6,0]	6,0 [2,0; 6,0]	0,904
SSTR2/SSTR5	1,3 [0,7; 3,0]	1,0 [0,5; 3,0]	0,987

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде долей. Сравнение количественных признаков между группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона.

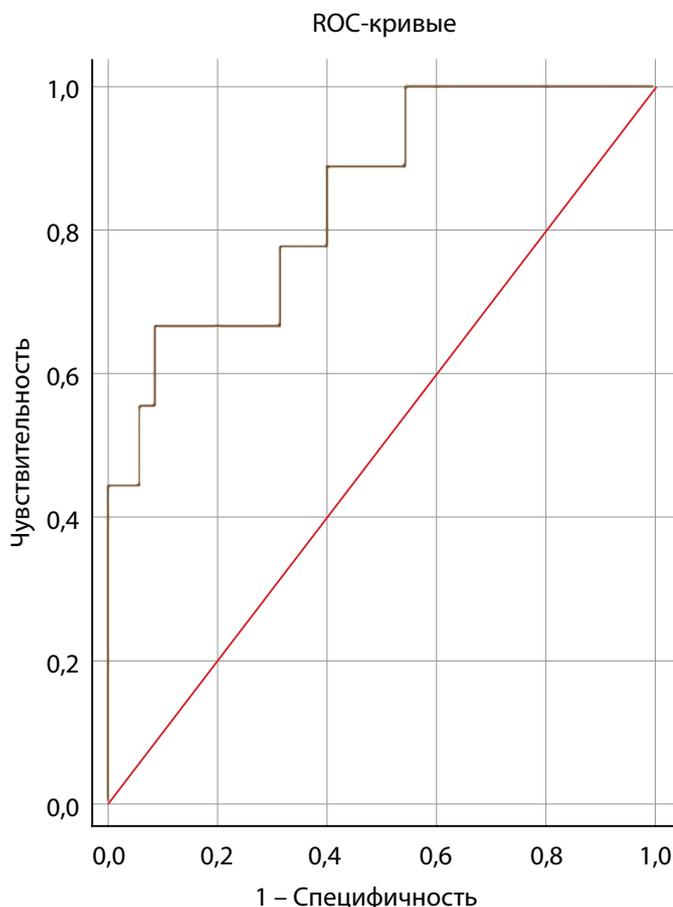
* Пороговый $P_0=0,005$ (после применения поправки Бонферрони).

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов после нейрохирургического лечения при использовании строгих критериев ремиссии

Параметр	Ремиссия (n=23)	Нет ремиссии (n=21)	p*
Возраст, годы	45,0 [30,75; 53,0]	45,5 [33,5; 55,25]	0,961
Пол, м (%):ж (%)	7 (30,4%):15 (69,6%)	7 (33,3%):14 (66,7%)	1,000
ИФР-1, нг/мл	717,75 [500,08; 879,28]	761,1 [638,08; 930,88]	0,575
Базальный СТГ до операции, нг/мл	8,99 [4,00; 14,25]	22,35 [6,57; 43,98]	0,014
Макроаденома (%):микроаденома (%)	17 (73,9%):6 (26,1%)	19 (90,5%):2 (9,5%)	0,240
Объем опухоли	763,5 [310,5; 1214,5]	1539,0 [763,75; 3775,5]	0,016
ПГС (%):РГС (%)	16 (84,2%):3 (15,8%)	14 (66,7%):7 (33,3%)	0,290
SSTR2, IRS	8,0 [6,0; 11,25]	6,0 [2,0; 9,0]	0,033
SSTR5, IRS	6,0 [2,25; 7,5]	5,5 [2,0; 6,0]	0,245
SSTR2/SSTR5	1,5 [1,0; 3,75]	1,0 [0,5; 3,0]	0,287
miR-215-5p	0,246 [1,875; 0,980]	0,199 [0,157; 0,236]	0,050

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде долей. Сравнение количественных признаков между группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона.

* Пороговый $P_0=0,004$ (после применения поправки Бонферрони).



Признак	Площадь под кривой (95% ДИ)	N	Станд. ошибка	p
Базальный СТГ до операции, нг/мл	0,844 (0,701; 0,988)	44	0,073	<0,001

Рисунок 1. ROC-анализ базального СТГ до операции в качестве предиктора ремиссии акромегалии в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 5. Характеристики прогностической информативности базального СТГ перед операцией в определении ранней послеоперационной ремиссии акромегалии

	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ОТ (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
Базальный СТГ до операции	66,7% (29,9–92,5%)	91,4% (76,9–98,2%)	86,4% (72,7–94,8%)	66,7% (38,2–86,6%)	91,4% (80,8–96,4%)

Примечание. Представлены характеристики при использовании отрезного значения 27,75 нг/мл. ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность; ОТ — общая точность; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Таблица 6. Отдаленные результаты эндоскопической ТНАЭ у пациентов с акромегалией

Параметры	Значения
Период наблюдения, мес	19,00 [12,50; 29,00] (мин. 6; макс. 47)
Отдаленный исход нейрохирургического лечения, n (%):	
Ремиссия	27 (61,4%)
Нет ремиссии*	9 (20,5%)
Рецидив	2 (4,5%)
Потеряны для наблюдения	6 (13,6%)

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде долей. Для периода наблюдения в круглых скобках приведены минимальные и максимальные значения.

*Включены 2 пациента с дискордантностью лабораторных результатов.

ценность данного показателя в определении ремиссии акромегалии с использованием ROC-анализа (рис. 1).

Согласно критерию Юдена, выбрано отрезное значение дооперативного уровня СТГ 27,75 нг/мл. Характеристики информативности представлены в таблице 5. ПЦПР полученной модели неудовлетворительная, так как нижняя граница ДИ пересекает 50%. Однако ПЦОР является высокой (91%; 95% ДИ 81–96%), что позволяет рекомендовать модель только для прогнозирования ремиссии с вероятностью от 81% до 96%.

Долгосрочная ремиссия после эндоскопической ТНАЭ

Медиана периода наблюдения составила 19 мес [12,50; 29,00]. При динамическом обследовании у 27 пациентов подтверждена ремиссия заболевания, у двоих выявлен рецидив акромегалии, четверо пациентов были потеряны для наблюдения. Примечательно, что оба случая рецидива заболевания соответствовали строгому критерию ремиссии в раннем послеоперационном периоде. У двоих пациентов отмечено повышение уровня ИФР-1 в течение 3 мес после оперативного вмешательства, при подавлении СТГ в ходе ПГТТ в раннем послеоперационном периоде состояние расценено как дискордантность лабораторных результатов (табл. 6).

Из девяти пациентов, которым была назначена медикаментозная терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия после оперативного вмешательства, четыре пациента не смогли получить препарат. У трех пациентов, получавших аналоги соматостатина, медикаментозной ремиссии не отмечено. Двое пациентов были потеряны для наблюдения.

Из семи пациентов с сохраняющейся активностью заболевания одному рекомендовано повторное хирургическое вмешательство, одному — лечение аналогами соматостатина, двум — комбинированная терапия аналогами соматостатина и агонистами дофаминовых рецепторов и один пациент направлен на лучевую терапию.

Таблица 7. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от достижения долгосрочной ремиссии акромегалии

Параметр	Долгосрочная ремиссия (n=27)	Нет ремиссии (n=11)*	p**
Возраст, годы	45,0 [33,0; 55,0]	47,0 [29,0; 53,0]	0,874
Пол, м(%):ж(%)	7 (25,9%):20 (74,1%)	5 (45,5%):5 (54,5%)	0,235
ИФР-1 до операции, нг/мл	674,80 [482,5; 876,2]	771,0 [649,6; 992,0]	0,030
СТГ до операции, нг/мл	8,9 [3,76; 11,9]	28,0 [6,75; 47,2]	0,006
Макроаденома (%):микроаденома (%)	22 (77,7%):6 (22,3%)	9 (81,8%):2 (18,2%)	1,000
Объем опухоли	858,0 [405,0; 1260,0]	1552,8 [360,0; 3213,0]	0,339
ПГС (%):РГС (%)	17 (68,0%):8 (32,0%)	8 (80,0%):2 (20,0%)	0,686
SSTR2, IRS	6,0 [4,0; 12,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,565
SSTR5, IRS	5,0 [2,0; 6,0]	6,0 [2,0; 6,0]	0,588
SSTR2/SSTR5	1,5 [0,67; 3,0]	1,0 [0,67; 3,0]	0,637

Примечание. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде долей. Сравнение количественных признаков между группами проведено при помощи критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона.

*В расчет включены 2 пациента с рецидивом заболевания и 2 пациента с дискордантными лабораторными результатами.

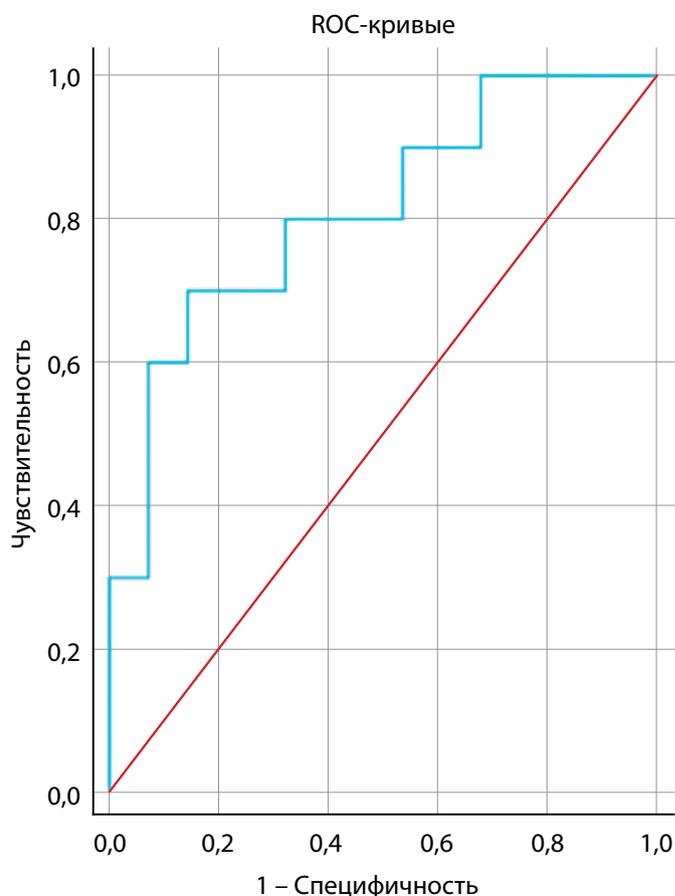
**Пороговый $P_0=0,005$ (после применения поправки Бонферрони).

В двух случаях рецидива заболевания пациентам рекомендована медикаментозная терапия аналогами соматостатина. В обоих случаях дискордантности лабораторных показателей состояние расценено как отсутствие ремиссии, рекомендована комбинация аналогов соматостатина и агонистов дофаминовых рецепторов в одном случае и монотерапия агонистами дофаминовых рецепторов в одном случае.

Из пяти пациентов с гипопитуитаризмом (без несахарного диабета) в исходе оперативного лечения в одном случае осложнение носило транзиторный характер. За время наблюдения у всех пациентов с послеоперационным несахарным диабетом отмечался регресс данного осложнения.

Таким образом, из 44 прооперированных пациентов ТНАЭ позволила достичь долгосрочной ремиссии в 27 случаях (61,4%). Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от достижения долгосрочной ремиссии представлена в таблице 7. У пациентов без ремиссии значения базального СТГ и ИФР-1 до операции были выше — на уровне статистической тенденции. Различий по уровням исследованных микроРНК также не выявлено.

Учитывая выраженную тенденцию к различиям по уровням базального СТГ до операции, принято решение исследовать предиктивные возможности данного показателя в определении долгосрочной ремиссии акромегалии. ROC-анализ представлен на рисунке 2. Согласно критерию Юдена, оптимальное отрезное значение составило 15,55 нг/мл. Характеристики информативности представлены в таблице 8. Как и в случае модели для определения краткосрочной ремиссии, ПЦПР данной модели неудовлетворительная, так как нижняя граница ДИ пересекает 50%. При этом ПЦОР является высокой (88%, 95% ДИ 75–95%), что также позволяет рассматривать модель только для прогнозирования ремиссии, то есть исключения отсутствия ремиссии с вероятностью от 75 до 95%.



Признак	Площадь под кривой (95% ДИ)	N	Станд. ошибка	p
Базальный СТГ до операции, нг/мл	0,811 (0,649; 0,973)	38	0,083	<0,001

Рисунок 2. ROC-анализ базального СТГ до операции в качестве потенциального предиктора долгосрочной ремиссии акромегалии.

Таблица 8. Характеристики прогностической информативности базального СТГ перед операцией в определении долгосрочной послеоперационной ремиссии акромегалии

	ДЧ (95% ДИ)	ДС (95% ДИ)	ОТ (95% ДИ)	ПЦПР (95% ДИ)	ПЦОР (95% ДИ)
Базальный СТГ до операции	70,0% (34,8–93,3%)	85,7% (67,3–96,0%)	81,6% (65,7–92,3%)	63,6% (39,3–82,5%)	88,9% (75,4–95,4%)

Примечание. Представлены характеристики при использовании отрезного значения 15,55 нг/мл. ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность; ОТ — общая точность; ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

По данным исследования на популяции из 3173 пациентов с акромегалией из 10 стран [10], медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 45,2 года, в 71,8% случаев на момент постановки диагноза выявлены макроаденомы, что согласуется с возрастом пациентов и данными МРТ в нашей когорте.

Сопоставление с другими публикациями

Согласно систематическому обзору исходов и осложненный эндоскопической ТНАЭ по поводу акромегалии, общая частота ранней и долгосрочной ремиссии составляет 57,4 и 70,2% соответственно. Для макроаденом данные показатели составляют 40,2 и 61,5%, для микроаденом — 76,9 и 73,5% [5]. Нами получены более высокий процент краткосрочной ремиссии и сопоставимые показатели по долгосрочной ремиссии. Частота гипопитуитаризма и транзиторного несахарного диабета в изученной когорте была несколько выше, чем по данным систематического обзора. Данное явление может объясняться более радикальной операционной тактикой в представленной когорте, что и приводит к более высокой частоте как ремиссии, так и вышеуказанных осложнений. Кроме того, краткосрочная ремиссия оценивалась сразу после операции (на 4–7-й день) по подавлению СТГ в ходе ПГТТ, что не всегда проводится в зарубежных клиниках.

Различия в дооперационных уровнях СТГ и ИФР-1 между пациентами с различной эффективностью нейрохирургического лечения в нашем исследовании согласуются с мировыми данными [11, 12]. При этом, в отличие от представленных исследований, мы не обнаружили различий в объеме опухоли между группами и предиктивных возможностей данного показателя. Это может объясняться различными методиками расчета данного показателя и небольшим размером выборки.

В исследовании J.A. Jane, Jr., и соавт. проанализированы исходы эндоскопической ТНАЭ среди 62 пациентов с акромегалией с использованием строгого критерия ремиссии (подавление СТГ в ходе ПГТТ менее 0,4 нг/мл). Между пациентами в ремиссии после нейрохирургического вмешательства и пациентами, у которых ТНАЭ была неэффективна, так же, как и в нашем исследовании, отмечались различия в дооперационных уровнях СТГ и ИФР-1, а также в объеме опухоли. Кроме того, дооперационные уровни СТГ и ИФР-1 являлись предикторами ремиссии заболевания [12].

В исследовании Shun Yao и соавт. проводился ретроспективный анализ 546 случаев акромегалии с целью поиска независимых предикторов ремиссии акромегалии. Значение дооперационного уровня СТГ более 28 нг/мл являлось предиктором отсутствия ремиссии после нейрохирургического лечения, что согласуется с получен-

ной нами отрезной точкой данного показателя для определения краткосрочной ремиссии [13].

Клиническая значимость результатов

Результаты нашего исследования представляют частоту краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после эндоскопической ТНАЭ в высокоспециализированном учреждении и сопоставимость с общемировыми данными.

Определение отрезного значения базального СТГ для определения долгосрочной ремиссии может иметь клиническое значение после валидации результатов на более широкой выборке пациентов и в дальнейшем позволит определять пациентов более высокого риска, требующих активного наблюдения.

Ограничения исследования

Исследование ограничено небольшим объемом выборки и наличием в выборке пациентов, потерянных для наблюдения. Однако доля данных пациентов сопоставима с данными литературы [14]. Для дальнейшего определения оптимального отрезного значения базального СТГ в качестве предиктора долгосрочной ремиссии необходима расширенная выборка пациентов, однако наши результаты позволяют наметить отправную точку для дальнейших работ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведенного исследования, частота ремиссии акромегалии после эндоскопической ТНАЭ составила 79,5% при оценке в раннем послеоперационном периоде и 61,4% в ходе долгосрочного наблюдения, что соответствует мировым показателям центров экспертного уровня.

Использование отрезного значения базального СТГ до операции 27,75 нг/мл позволяет предсказывать наличие или отсутствие долгосрочной ремиссии с общей точностью 81,6% (65,7–92,3%), ПЦПР 63,6% (39,3–82,5%) и ПЦОР 88,9% (75,4–95,4%), однако требует валидации на расширенной выборке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №19-15-00398.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):20. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- Пронин Е.В., Пронин В.С. Вклад аналогов соматостатина в реализацию пациентоориентированного подхода к лечению акромегалии // *Фарматека*. — 2020. — №12. — С. 99-106. [Pronin EV, Pronin VS. Contribution of somatostatin analogues to the implementation of a patient-oriented approach to the treatment of acromegaly. *Pharmateca.* 2020;(12):99-106. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.12.99-106>
- Przhiyalkovskaya EG, Osmanova PO, Mamedova EO, et al. Predictive biomarkers in the treatment of acromegaly: a review of the literature. *Ann Russ Acad Med Sci.* 2020;74(6):430-440. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1181>
- Golounina OO, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belaya ZE. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. *Obe Metab.* 2021;18(2):150-162. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12710>
- Chen C-J, Ironside N, Pomeranec IJ, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(11):2193-2207. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3318-6>
- Di Chiro G, Nelson KB. The volume of the sella turcica. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;(87):989-1008. [cited 20.12.2022]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13885978>
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228-243. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhiyalkovskaya EG, et al. Expression of plasma microRNA in patients with acromegaly. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(5):311-318. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10263>
- Lutsenko A, Belaya Z, Nikitin A, et al. Circulating Plasma MicroRNA in Patients With Active Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):500-511. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab695>
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):505-518. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0253>
- Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC, et al. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: A Dutch multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1783-1792. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab069>
- Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732-2740. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0554>
- Yao S, Chen W-L, Tavakol S, et al. Predictors of postoperative biochemical remission in acromegaly. *J Neurooncol.* 2021;151(2):313-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03669-4>
- Kasuki L, Marques NV, Nuez MJB La, et al. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary.* 2013;16(2):245-250. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0412-x>

Рукопись получена: 08.11.2022. Одобрена к публикации: 05.12.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Луценко Александр Сергеевич [Alexander S. Lutsenko, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; SPIN-код: 4037-1030; e-mail: some91@mail.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

Прзhiялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

Никитин Алексей Георгиевич, к.б.н. [Alexey G. Nikitin, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9762-3383>; SPIN-код: 3367-0680; e-mail: avialn@gmail.com

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9718-6099>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: azizyan.vilen@endocrincentr.ru

Иващенко Оксана Владимировна [Oksana V. Ivaschenko, MD]; SPIN-код: 7031-3273; e-mail: ivaschenko.oksana@endocrincentr.ru

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Y. Grigoriev, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 8910-8130, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; e-mail: medway@list.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Луценко А.С., Белая Ж.Е., Прзhiялковская Е.Г., Лапшина А.М., Никитин А.Г., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Григорьев А.Ю., Мельниченко Г.А. Оценка краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после эндоскопической трансназальной аденомэктомии // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl3192>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhiyalkovskaya EG, Lapshina AM, Nikitin AG, Azizyan VN, Ivaschenko OV, Grigoriev AY, Melnichenko GA. Short-term and long-term remission after endoscopic transnasal adenomectomy in patients with acromegaly. *Problems of Endocrinology.* 2020;68(6):67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl3192>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИТОТАНОМ ПРИ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОМ РАКЕ

© А.В. Ткачук¹, Д.Г. Бельцевич¹, Э.Э. Порубаева², Л.С. Урусова^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

ОБОСНОВАНИЕ. Аденокортикальный рак (АКР) является орфанной злокачественной опухолью коры надпочечника с преимущественно неблагоприятным прогнозом и агрессивным клиническим течением. На сегодняшний день митотан представляет собой безальтернативный по эффективности лекарственный препарат в терапии АКР. Поиск прогностических параметров, определяющих чувствительность АКР к проводимому лечению, в настоящее время является актуальной задачей. В качестве потенциальных предикторов ответа на терапию митотаном рассматриваются уровни экспрессии большой субъединицы рибонуклеотидредуктазы M1 (RRM1), цитохрома P450 2W1 (CYP2W1) и стерол-О-ацилтрансферазы-1 (SOAT1).

ЦЕЛЬ. Оценить иммуногистохимическую экспрессию RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в АКР в качестве маркеров клинического исхода и ответа на терапию митотаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 62 пациента старше 17 лет с диагнозом АКР, подтвержденным гистологически и иммуногистохимически. 29 пациентам в послеоперационном периоде была инициирована терапия митотаном, 33 пациента находились на динамическом наблюдении без сопутствующего лекарственного лечения. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к RRM1, CYP2W1, SOAT1 с разведением в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группе пациентов с низкой и умеренной иммунореактивностью RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в опухоли и отсутствием противоопухолевого лечения отмечена лучшая безрецидивная выживаемость (БРВ) ($p=0,037$, $p=0,020$ и $p=0,001$ соответственно) в сравнении с группой пациентов, получающих терапию митотаном при данном уровне экспрессии маркеров. При высокой иммунореактивности маркеров статистически значимые различия в БРВ не обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В соответствии с результатами нашего исследования низкая экспрессия RRM1, CYP2W1 и SOAT1 ассоциировалась с худшей БРВ при противоопухолевом лечении. Результаты работы свидетельствуют о необходимости оценки уровней иммунореактивности данных маркеров у пациентов с АКР перед началом лечения митотаном с целью прогнозирования эффективности терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденокортикальный рак; АКР; митотан; предикторы; эффективность терапии; безрецидивная выживаемость; SOAT1; CYP2W1; RRM1.

MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF THE EFFICACY OF MITOTANE THERAPY IN ADRENOCORTICAL CANCER

© Arina V. Tkachuk¹, Dmitry G. Beltsevich¹, Erika E. Porubayeva², Liliya S. Urusova^{1*}

¹Endocrinology research center, Moscow, Russia

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

BACKGROUND: Adrenocortical cancer (ACC) is an orphan malignant tumor of the adrenal cortex with a predominantly poor prognosis and an aggressive clinical course. Nowadays, mitotane is a non-alternative drug in the treatment of ACC. The search for prognostic parameters that determine the sensitivity of ACC to ongoing treatment is currently an urgent task. Expression levels of the large subunit of ribonucleotide reductase M1 (RRM1), cytochrome P450 2W1 (CYP2W1), and sterol-O-acyltransferase-1 (SOAT1) are considered as potential predictors of response to mitotane therapy.

AIM: To assess the immunohistochemical expression of RRM1, CYP2W1 and SOAT1 in ACC as markers of clinical outcomes and response to the therapy with mitotane.

MATERIALS AND METHODS: The study included 62 patients older than 17 years of age with a diagnosis of ACC confirmed histologically and immunohistochemically. Mitotane therapy was initiated in 29 patients in the postoperative period, 33 patients were under dynamic observation without concomitant drug treatment. Antibodies to RRM1, CYP2W1, SOAT1 were used diluted in accordance with recommendations of firms-manufacturers for immunohistochemical detection.

RESULTS: In the group of patients with low and moderate RRM1, CYP2W1 and SOAT1 immunoreactivity in the tumor and no antitumor therapy, a better DFS was noted ($p=0.037$, $p=0.020$ and $p=0.001$, respectively) compared to the group of patients receiving mitotane therapy at this level of marker expression. With high immunoreactivity of the markers, no statistically significant differences in DFS were found.



CONCLUSION: Consistent with the findings in our study, low expression of RRM1, CYP2W1 and SOAT1 was associated with worse DFS with antitumor therapy. The results of the work indicate the need to assess the levels of immunoreactivity of these markers in patients with ACC before starting treatment with mitotane in order to predict the efficiency of therapy.

KEYWORDS: adrenocortical cancer; ACC; mitotane; predictors; efficiency of therapy; disease-free survival; SOAT1; CYP2W1; RRM1.

ОБОСНОВАНИЕ

Адренокортикальный рак (АКР) является редким злокачественным новообразованием коры надпочечника с распространенностью от 0,7 до 2 случаев на 1 млн населения в год [1, 2]. Несмотря на то что в структуре смертности от онкологических новообразований на АКР приходится только 0,04–0,2%, данное заболевание является вторым после анапластической карциномы щитовидной железы наиболее агрессивным злокачественным новообразованием эндокринной системы. Так, по классификации Европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников (ENSAT), пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при поздних стадиях заболевания составляет менее 30% [1, 3, 4]. Вместе с тем АКР является гетерогенным заболеванием с трудно предсказуемым исходом: встречаются как клинически индолентные новообразования, так и крайне агрессивные опухоли с летальным исходом в течение менее одного года. На момент постановки диагноза у большинства пациентов наблюдается как локорегионарное, так и отдаленное метастазирование опухоли. В настоящее время единственным возможным вариантом излечения при АКР является его радикальное хирургическое удаление, в то время как на поздних стадиях заболевания выполнение оперативного пособия часто невозможно. Оперированным пациентам в объеме R₀ рекомендуется адъювантная терапия митотаном; больным с неоперабельным, или метастатическим, или прогрессирующим после оперативного лечения заболеванием рекомендуется полихимиотерапия, одним из компонентов которой является митотан.

Митотан (1-(2-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)-2,2-дихлорэтан (o,p'-DDD)), производное дихлордифенилтрихлорэтана, является безальтернативным по эффективности лекарственным препаратом в терапии АКР, который одобрен EMA (European Medicine Agency) и FDA (Agency of Food and Drug Administration, USA), а с 2018 г. зарегистрирован и разрешен к применению в Российской Федерации.

Механизм действия митотана основан на избирательном повреждении ткани коры надпочечника, а именно на цитолитической активности в отношении его пучковой и сетчатой зон. Митотан оказывает токсическое воздействие на митохондрии опухолевых клеток за счет влияния на белковый комплекс IV, что приводит к фрагментации митохондриальных мембран и нарушению функционирования дыхательной цепи электронов [5]. Кроме того, в ряде недавних исследований продемонстрировано влияние митотана на фермент стерол-О-ацилтрансферазу-1 (SOAT1). Инактивация SOAT1 вызывает накопление свободного холестерина и жирных кислот и развитие индуцированного липидами стресса эндоплазматического ретикула (ЭПР-стресс), который инициирует апоптоз опухолевых клеток [6]. Предполагается, что ингибирующее влияние митотана на стероидогенез обусловлено несколькими механизмами. Митотан вызывает снижение уровня мРНК цитохромов CYP11A1 и CYP17A1, кодирую-

щих белки, которые участвуют в биосинтезе кортизола и дегидроэпандростеронсульфата, ингибирует ферменты CYP21A2, CYP11B1, снижает экспрессию регуляторной субъединицы цАМФ-зависимой протеинкиназы (PRKAR1A) и гена трансформирующего фактора роста бета-1. Кроме того, каскад процессов, возникающий в результате ингибирования SOAT1, приводит к подавлению стероидогенного регуляторного гена — транскрипционного фактора 1, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBF). В результате происходит активация каспазы 3, что инициирует запуск внутреннего пути апоптоза. Таким образом, ингибирование SREBF посредством ЭПР-стресса может лежать в основе одного из механизмов, с помощью которых митотан ингибирует стероидогенез [7–9].

Противоопухолевый эффект митотана напрямую коррелирует с его уровнем в плазме крови: достижение целевой концентрации, равной 14 мг/л, считается наиболее значимым предиктором ответа на терапию и ассоциируется с более длительным периодом безрецидивной выживаемости (БРВ). Узкий терапевтический диапазон митотана с необходимостью тщательного мониторинга его концентрации в плазме крови, крайне высокая токсичность с развитием широкого спектра побочных эффектов и ограниченная эффективность терапии обуславливают необходимость поиска прогностических параметров, определяющих чувствительность опухоли к проводимому лечению.

В качестве потенциальных предикторов ответа на терапию митотаном рассматриваются уровни экспрессии большой субъединицы рибонуклеотидредуктазы M1 (RRM1), цитохрома P450 2W1 (CYP2W1) и SOAT1. RRM1 представляет собой мультимерный фермент, участвующий в синтезе и репарации ДНК, регуляции пролиферации и миграции клеток. В работе 2012 г. M. Volante и соавт. продемонстрировали корреляцию экспрессии гена *RRM1* с БРВ и ОВ у пациентов с АКР: низкая экспрессия гена *RRM1* у пациентов, получавших митотан в адъювантном режиме, ассоциировалась с более длительным периодом БРВ по сравнению с группой пациентов, которые находились на динамическом контроле [10].

SOAT1 в различной степени обнаруживается в большинстве типов клеток и тканей организма, при этом наибольший уровень экспрессии фермента отмечен в клетках коры надпочечников, где он кодирует соответствующий белок и является мишенью стероидогенного фактора-1 (SF-1). SOAT1 участвует в обеспечении гомеостаза внутриклеточного холестерина и защите клеток надпочечников от потенциально опасного воздействия избытка свободного холестерина [6, 11]. По последним данным, высокая экспрессия SOAT1 в злокачественных новообразованиях ассоциирована с низкой ОВ и неблагоприятным прогнозом, в том числе и при АКР [11]. Тем не менее в одной из работ была обнаружена взаимосвязь противоопухолевой терапии митотаном с более длительным периодом до прогрессирования заболевания в случае высокой экспрессии SOAT1 [6].

Установлено, что мРНК и/или белок CYP2W1 экспрессируются внутриутробно в процессе развития желудочно-кишечного тракта плода и инактивируются после рождения. Активация экспрессии, связанная с деметилированием, обнаруживается при колоректальном раке, гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого и груди, рабдомиосаркоме у детей, а также в случае АКР [12]. Выраженная иммунореактивность CYP2W1 в колоректальном раке наблюдается в трети случаев и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, в то время как при терапии митотаном в АКР она ассоциирована с более длительным периодом БРВ [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить иммуногистохимическую экспрессию RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в АКР в качестве маркеров клинического исхода и ответа на терапию митотаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Всем пациентам была проведена адреналэктомия в НМИЦ эндокринологии Минздрава России (руководитель отдела хирургии — Кузнецов Н.С., заведующий отделом онкоэндокринологии — Бельцевич Д.Г.), а также в других лечебных учреждениях. Нами выполнялось патоморфологическое исследование операционного материала пациентов, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, а также повторное патоморфологическое исследование (пересмотр) консультативного материала из других лечебных учреждений на базе отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Всем пациентам, получающим терапию митотаном, проводилось регулярное мониторирование концентрации данного препарата в плазме крови. У всех пациентов концентрация митотана в крови достигала целевого уровня 14–20 мкг/л.

Время исследования. Исследование проводилось в период с 2005 по 2020 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Основная группа — пациенты с АКР, которым в послеоперационном периоде была инициирована терапия митотаном.

Контрольная группа — пациенты, которые находились на динамическом наблюдении без сопутствующего лекарственного лечения.

Критерии включения в основную группу.

- Возраст от 17 лет и старше.
- Подтвержденный морфологический диагноз злокачественного новообразования коры надпочечников (АКР).
- Подписанное информированное согласие пациента на забор и использование биологического материала.
- Принадлежность к группе высокого риска рецидива/прогрессирования АКР (индекс пролиферативной активности Ki-67 по результатам иммуногистохимического исследования более 10%).

Критерии исключения из основной группы.

- Диагноз «Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом».
 - Диагноз «Онкоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом».
 - Возраст младше 17 лет.
 - Принадлежность к группе с низким/промежуточным риском рецидива/прогрессирования АКР (индекс пролиферативной активности Ki-67 по результатам иммуногистохимического исследования равен 10% и менее).
- Критерии включения* в контрольную группу.
- Возраст от 17 лет и старше.
 - Подтвержденный морфологический диагноз злокачественного новообразования коры надпочечников (АКР).
 - Подписанное информированное согласие пациента на забор и использование биологического материала.
 - Принадлежность к группе с низким/промежуточным риском рецидива/прогрессирования АКР (индекс пролиферативной активности Ki-67 по результатам иммуногистохимического исследования равен 10% и менее).
- Критерии исключения* из контрольной группы.
- Диагноз «Опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом».
 - Диагноз «Онкоцитарная опухоль с неопределенным злокачественным потенциалом».
 - Возраст младше 17 лет.
 - Принадлежность к группе высокого риска рецидива/прогрессирования АКР (индекс пролиферативной активности Ki-67 по результатам иммуногистохимического исследования более 10%).

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование.

Методы

Диагноз АКР подтвержден с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования, каждый случай классифицирован в соответствии с 4-м изданием Классификации опухолей эндокринных органов (WHO Classification of Tumors Pathology and Genetics, 2017) на один из вариантов — классический, онкоцитарный, миксоидный (саркоматоидный вариант АКР диагностирован не был) [14]. Проведен анализ доступных клинических данных, включающих результаты гормонального и инструментально-го обследования.

ИГХ-исследование проводилось на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия). Исследование осуществлялось на полностью автоматизированном иммуногистостейнере Leica Bond III (Германия), позволяющем депарафинизировать срезы, проводить инкубацию с антителами при постоянной заданной температуре, выполнять энзиматическую демаскировку антигенов, высокотемпературную демаскировку антигенов в буферах pH 6,0 и 8,8,

Таблица 1. Клинические и морфологические характеристики пациентов с аденокортикальным раком

	Терапия митотаном N=29	Динамическое наблюдение N=33
Клинические характеристики		
Возраст (медиана (мин-макс)), годы	45 (17–74)	48 (21–82)
Размер образования (медиана (мин-макс)), см	8,5 (3,5–25,0)	8,0 (4,0–25,0)
Стадия, n (%)		
I	3 (10,3)	6 (18,2)
II	10 (34,5)	18 (54,5)
III	13 (44,8)	9 (27,3)
IV	3 (10,3)	0 (0)
Функциональная активность, n (%)		
Гиперкортицизм	11 (37,9)	8 (24,2)
Гиперандрогения	0 (0)	0 (0)
Гиперальдостеронизм	1 (3,4)	0 (0)
Смешанная	2 (6,9)	1 (3,0)
Период наблюдения (медиана (мин-макс)), мес	32 (5–190)	37 (4–159)
Гистопатологические характеристики		
Weiss (медиана (мин-макс))	6 (5–9)	6 (4–9)
Параметры шкалы Weiss, n (%)		
Инвазия в вены	7 (24,1)	5 (15,2)
Инвазия в синусоиды	12 (41,4)	14 (42,4)
Инвазия в капсулу	19 (65,5)	19 (57,6)
Патологические митозы	27 (93,1)	26 (78,8)
Участки некроза	26 (89,7)	23 (69,7)
Высокий ядерный индекс	16 (55,2)	20 (60,6)
Менее 25% клеток со светлой цитоплазмой	27 (93,1)	29 (87,9)
Диффузный рост	24 (82,8)	24 (72,7)
Более 5 митозов на 50 полей зрения при большом увеличении	0 (0)	3 (9,1)
Иммуногистохимические характеристики		
Индекс Ki-67% (медиана (мин-макс))	25 (7–60)	10 (5–40)
Морфологический вариант, n (%)		
Классический	24 (82,8)	20 (60,6)
Миксоидный	3 (10,3)	4 (12,1)
Онкоцитарный	2 (6,9)	9 (27,3)
Ответ на лечение (n (%) отсутствия рецидивов за время наблюдения)		
	8 (27,6)	18 (54,5)

подкрашивать препараты гематоксилином. Исследование проводилось по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Для ИГХ-исследования использовались антитела к RRM1 (поликлональные кроличьи антитела к RRM1 Thermo, 100 мкл, PA5-32574), CYP2W1 (поликлональные кроличьи антитела к CYP2W1 Thermo, 100 мкл, PA5-50389), SOAT1 (поликлональные кроличьи антитела к SOAT1, 100 мкл, Abcam, ab217923). Разведение антител осуществлялось в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Экспрессия антител оценивалась в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток по степени интенсивности: 1–20% — 1 балл; 20–70% — 2 балла; 70–100% — 3 балла.

Статистический анализ

Для анализа связи БРВ с изучаемыми факторами (экспрессия RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в АКР) выполнен независимый и мультивариантный регрессионный анализ с исключением факторов в анализ методом Каплана–Мейера с последующими попарными сравнениями методом log-rank тест. Различия признаны статистически достоверными при $p < 0,05$. Проверка гипотезы о различной БРВ в подгруппах по митотану при разном уровне экспрессии факторов с поправкой на стадию по ENSAT выполнена с помощью модели пропорциональных рисков (Cox regression). Для непосредственных статистических расчетов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics версия 26.0.

Этическая экспертиза

Учитывая ретроспективный дизайн научной работы, Комитет по биомедицинской этике постановил: при условии публикации данных в деперсонифицированном виде исследование в этической экспертизе не нуждается (номер протокола 10, дата подписания 26.05.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 62 пациента с АКР: 40 (64,5%) женщин и 22 (36,5%) мужчины в возрасте от 17 до 82 лет, с медианой возраста для мужчин 36,5 года и 51,5 года для женщин. В послеоперационном периоде 29 пациентам была инициирована терапия митотаном ввиду принадлежности больных к группе высокого риска рецидива/прогрессирования АКР (индекс пролиферативной активности Ki-67 по результатам ИГХ-исследования более 10%), 33 пациента были отнесены к группе с низким/промежуточным риском рецидива/прогрессирования АКР и находились на динамическом наблюдении без сопутствующего лекарственного лечения. Клинические и морфологические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Проанализирована экспрессия потенциальных прогностических параметров, определяющих чувствительность опухоли к терапии митотаном, в зависимости от морфологических вариантов АКР (рис. 1, 2).

В классическом варианте АКР выявлено относительно равномерное распределение уровней иммунореактивности SOAT1, CYP2W1 и RRM1. Экспрессия SOAT1 в онкоцитарном варианте характеризовалась преимущественно умеренной и низкой иммунореактивностью, в то время как в уровнях экспрессии CYP2W1 и RRM1

отмечено обратно пропорциональное распределение. Миксоидный вариант отличался выраженной иммунореактивностью SOAT1 и CYP2W1, при этом отмечена преимущественно низкая и умеренная экспрессия RRM1.

Первоначальный анализ БРВ у пациентов с АКР, получающих терапию митотаном и находящихся на динамическом наблюдении, произведен без учета уровней экспрессии вышеописанных маркеров (рис. 3).

При включении в анализ уровней экспрессии потенциальных прогностических маркеров обнаружено, что низкая экспрессия RRM1 в опухоли и отсутствие терапии митотаном в анамнезе ассоциировались с лучшей БРВ ($p=0,037$) (рис. 4, 5) в сравнении с пациентами, получающими терапию митотаном, при данном уровне экспрессии маркера. В случаях умеренной и высокой экспрессии RRM1 статистически значимых различий БРВ в обеих группах пациентов выявлено не было.

В случае низкой и умеренной экспрессии SOAT1 БРВ у пациентов с АКР, не получающих лечение, была статистически достоверно благоприятнее ($p=0,020$) (рис. 4, 5), чем у пациентов с терапией. При высокой экспрессии маркера статистически значимые различия не обнаружены.

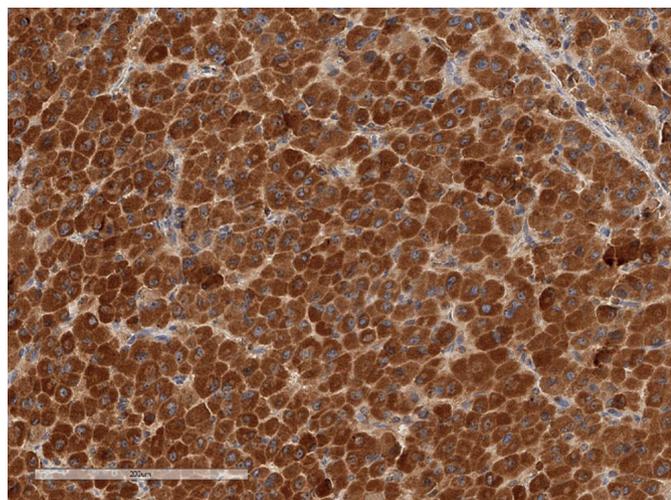
Результаты анализа CYP2W1 аналогичны: у пациентов с низкой и умеренной иммунореактивностью, которые не получали митотан, наблюдалась лучшая БРВ ($p=0,001$) (рис. 4, 5) по сравнению с пациентами, находящимися на лечении. Статистически значимых различий БРВ в обеих группах пациентов при высокой экспрессии CYP2W1 не выявлено.

Далее для того, чтобы устранить влияние стадии ENSAT на БРВ пациентов, была выполнена двухфакторная Cox-регрессия со стратификацией по уровню экспрессии обсуждаемых ИГХ-маркеров. Результаты регрессионного анализа с поправкой на стадию ENSAT представлены в таблицах 2–4.

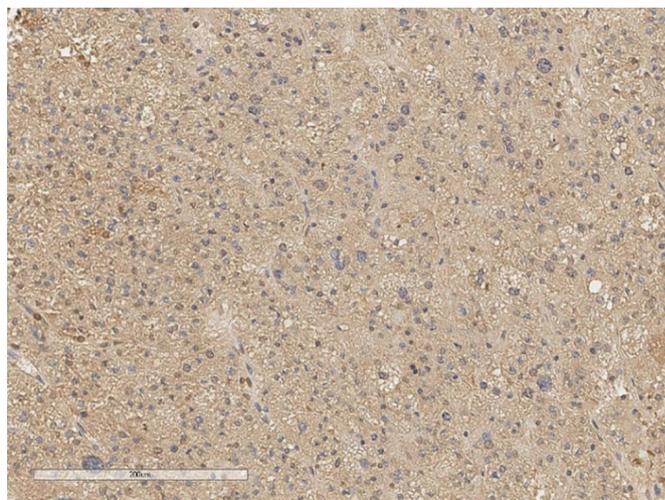
При анализе иммунореактивности RRM1, SOAT1, CYP2W1 с учетом поправки на стадию ENSAT обнаружено, что при низком и умеренном уровне экспрессии CYP2W1 у пациентов, получающих терапию митотаном, риск рецидива был в 4,28 раза выше ($p=0,011$), чем у пациентов без лечения (табл. 2). Аналогичная тенденция в повышении риска рецидива более чем в 2 раза выявлена при низкой и умеренной экспрессии SOAT1 ($p=0,062$) (табл. 3) и RRM1 ($p=0,10$) (табл. 4); однако учитывая то, что статическая значимость не достигается, можно говорить только о вероятностном характере события. Во всех трех группах с высокой экспрессией обсуждаемых маркеров при внесении поправки на стадию ENSAT обнаруживается, что митотан оказывает благоприятный эффект на БРВ (значение ExpB менее 1). Вместе с тем статическая значимость также не достигается, поэтому можно отметить только наличие тенденции.

ОБСУЖДЕНИЕ

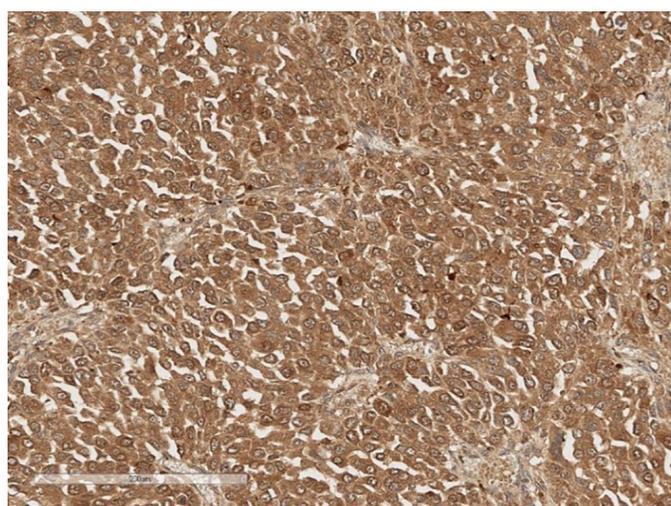
АКР представляет собой редкое эндокринное злокачественное новообразование коры надпочечника с трудно предсказуемым клиническим течением и отсутствием эффективной медикаментозной терапии на поздних стадиях заболевания. Хирургическое лечение у пациентов с АКР в настоящее время является единственным возможным вариантом полного излечения опухоли [4].



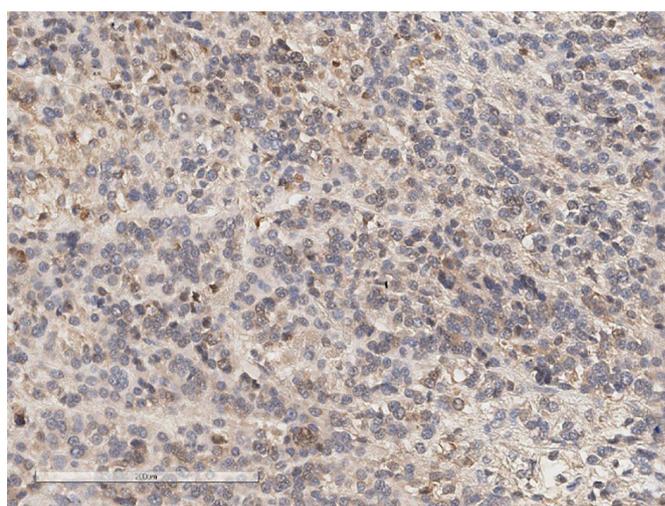
А



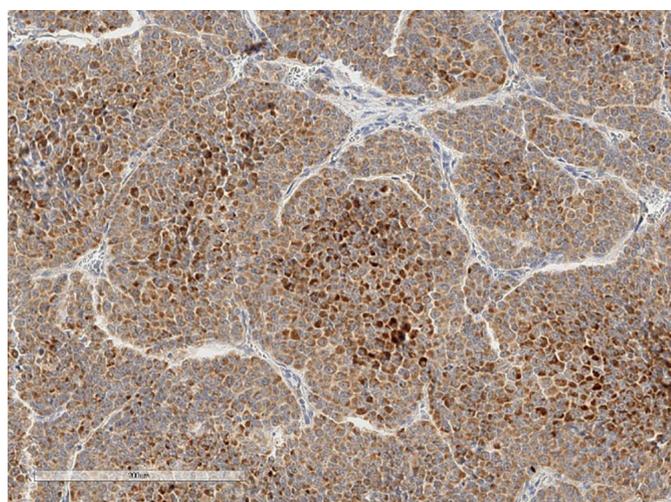
Б



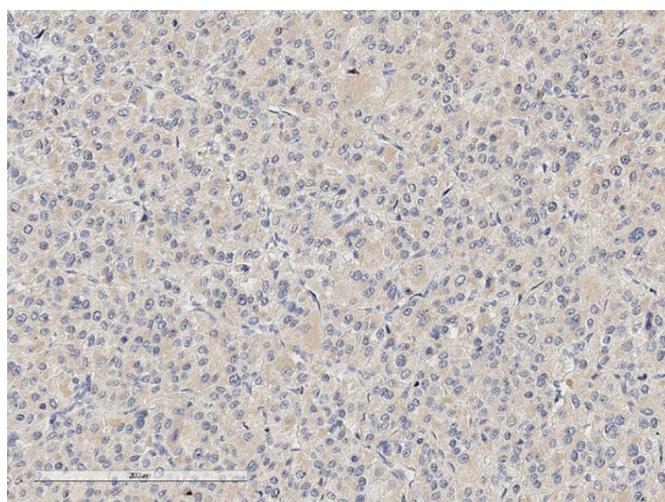
В



Г



Д



Е

Рисунок 1. Иммунореактивность SOAT1, CYP2W1 и RRM1 в вариантах адренокортикального рака.

- А. Выраженная иммуногистохимическая экспрессия SOAT1 в онкоцитарном варианте АКР.
 Б. Слабая иммуногистохимическая экспрессия SOAT1 в онкоцитарном варианте АКР.
 В. Выраженная иммуногистохимическая экспрессия CYP2W1 в миксоидном варианте АКР.
 Г. Слабая иммуногистохимическая экспрессия CYP2W1 в классическом варианте АКР.
 Д. Выраженная иммуногистохимическая экспрессия RRM1 в классическом варианте АКР.
 Е. Слабая иммуногистохимическая экспрессия RRM1 в классическом варианте АКР.

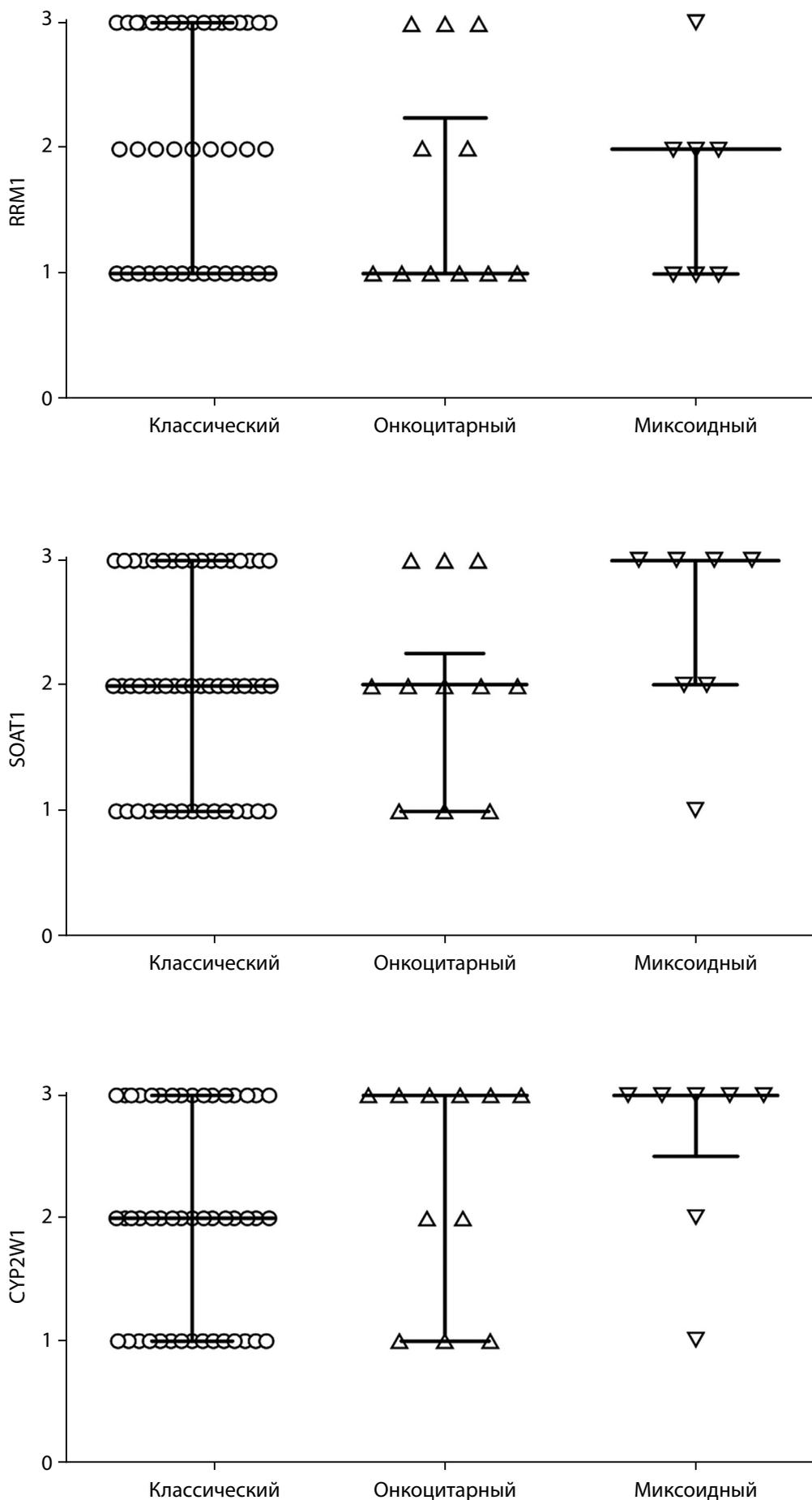


Рисунок 2. Распределение иммунореактивности SOAT1, CYP2W1 и RRM1 в вариантах адренокортикального рака.

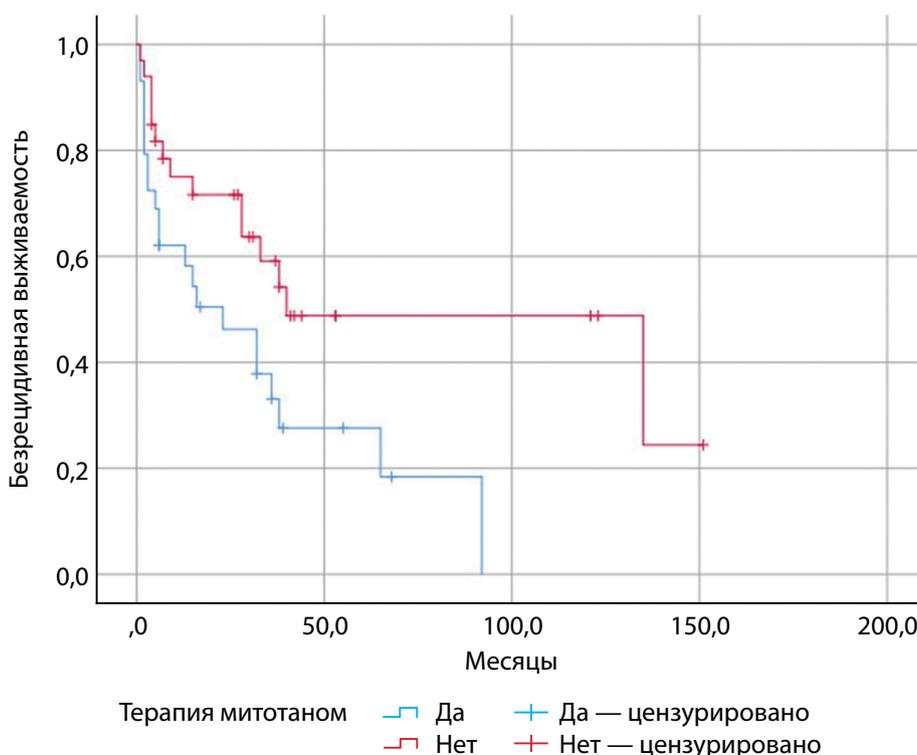


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость у пациентов с аденокортикальным раком, получающих терапию митотаном и находящихся на динамическом наблюдении, без учета уровней экспрессии SOAT1, CYP2W1 и RRM1.

Однако в ситуациях распространенного опухолевого процесса (III–IV стадия заболевания по классификации ENSAT), невозможности хирургического пособия или нерадикально выполненного оперативного лечения, рецидива заболевания, а также в случаях радикально проведенной операции (R_0) и при высоком индексе пролиферативной активности в опухоли (Ki-67 более 10%), установленном после патоморфологического и ИГХ-исследования материала, безальтернативным препаратом выбора является митотан или его комбинация с цитотоксическими препаратами [3]. Основными проблемами при лечении митотаном являются его высокая токсичность и развитие целого спектра побочных явлений, что обуславливает необходимость частого и тщательного мониторинга его целевой концентрации в плазме крови. Кроме того, несмотря на то что для лечения неоперабельных случаев АКР применение митотана известно с 1959 г., влияние препарата на улучшение выживаемости все еще является дискуссионным вопросом [15]. Новый взгляд на терапию митотаном у пациентов низкого и промежуточного риска рецидива внесли результаты 3 фазы исследования ADIUVO, представленные мировому медицинскому сообществу в феврале 2022 г. на симпозиуме Американского общества клинической онкологии (ASCO) [16]. В исследование был включен 91 пациент с радикально проведенным (R_0) оперативным лечением АКР, I–III стадией заболевания по классификации ENSAT и индексом пролиферативной активности Ki-67 в опухоли $\leq 10\%$, 45 из которых получали митотан в адъювантном режиме, 46 пациентов составили группу динамического наблюдения. В результате пятилетняя БРВ у пациентов низко-промежуточного риска рецидива составила около 75%, а адъювантная терапия митотаном не показала значительного положительного эффекта (8 случаев рецидива заболевания в группе пациентов с лекарствен-

ном лечением против 11 случаев рецидива заболевания в группе наблюдения).

Результаты исследования ADIUVO являются шагом к разработке системы персонализированной терапии АКР. Поиск потенциальных предикторов ответа на терапию митотаном в связи с этим является важной и актуальной задачей.

В настоящей работе мы оценили экспрессию потенциальных прогностических маркеров, таких как RRM1, SOAT1, CYP2W1, в двух группах пациентов с АКР, находящихся на динамическом наблюдении без сопутствующего лекарственного лечения и получающих терапию митотаном, и проанализировали ее связь с БРВ.

Ухудшение БРВ у пациентов, получающих терапию митотаном, при первоначальном анализе без включения уровней экспрессии RRM1, SOAT1, CYP2W1 наиболее вероятно обусловлено назначением противоопухолевой терапии более отягощенным пациентам, в том числе с более продвинутой стадией заболевания по классификации ENSAT, а не прямым негативным влиянием митотана на БРВ.

При дальнейшем анализе БРВ с учетом экспрессии потенциальных предикторов ответа на терапию митотаном выявлено, что низкая и умеренная экспрессия RRM1, SOAT1 и CYP2W1 в АКР при отсутствии противоопухолевой терапии ассоциировалась с лучшей БРВ в сравнении с пациентами, получающими лечение митотаном. В то же время при высоком уровне экспрессии факторов БРВ у пациентов контрольной и основной групп становится схожей, и статистически значимые различия БРВ пропадают. Мы предполагаем два возможных объяснения такой ситуации. Во-первых, митотан может улучшать БРВ у пациентов с высоким уровнем экспрессии обсуждаемых маркеров. То есть для пациентов с низким уровнем экспрессии митотан не оказывает достаточного эффекта, в связи с чем

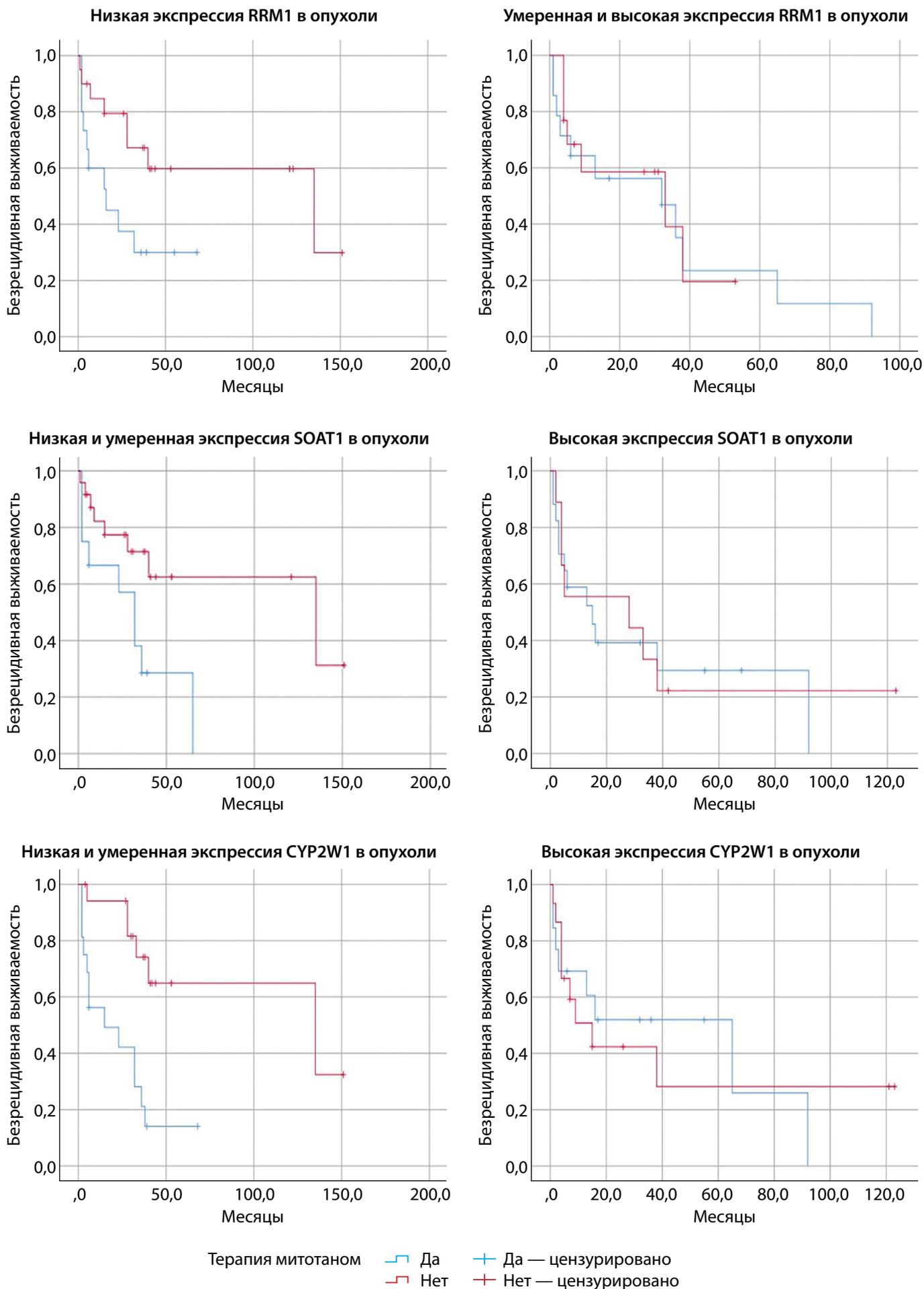


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость у пациентов с аденокортикальным раком, получающих терапию митотаном и находящихся на динамическом наблюдении, в зависимости от экспрессии RRM1, SOAT1, CYP2W1.

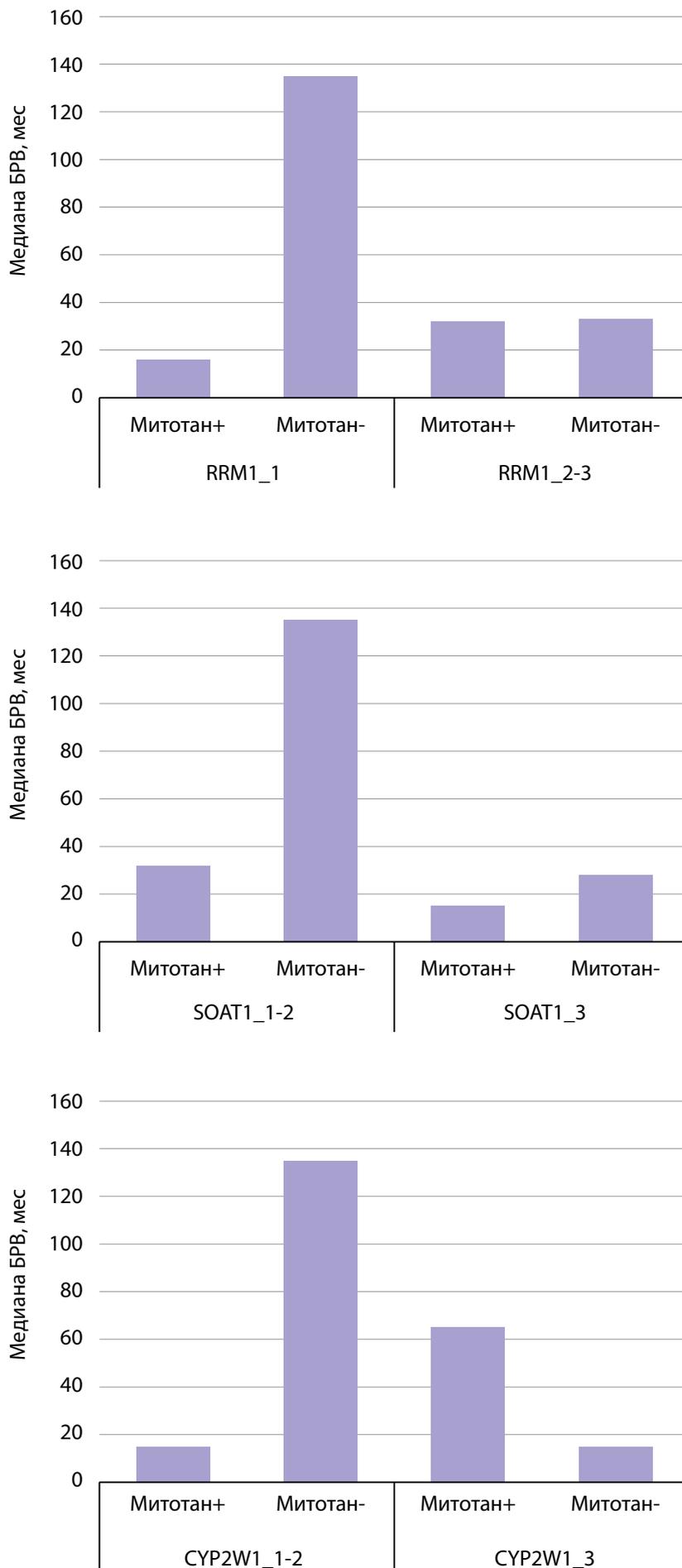


Рисунок 5. Столбчатые диаграммы, отображающие безрецидивную выживаемость у пациентов с адренокортикальным раком, получающих терапию митотаном и находящихся на динамическом наблюдении, в зависимости от экспрессии RRM1, SOAT1, CYP2W1.

Таблица 2. Влияние уровня экспрессии CYP2W1 на безрецидивную выживаемость у пациентов, получающих митотан, с поправкой на стадию ENSAT

Уровень экспрессии CYP2W1		W	Exp (B)	p
Низкий и умеренный	Терапия митотаном	6,48	4,28	0,01
	Стадия ENSAT	1,55	0,53	0,21
Высокий	Терапия митотаном	0,01	0,97	0,95
	Стадия ENSAT	0,06	0,88	0,80

Таблица 3. Влияние уровня экспрессии SOAT1 на безрецидивную выживаемость у пациентов, получающих митотан, с поправкой на стадию ENSAT

Уровень экспрессии SOAT1		W	Exp (B)	p
Низкий и умеренный	Терапия митотаном	3,48	2,66	0,06
	Стадия ENSAT	1,24	0,56	0,27
Высокий	Терапия митотаном	0,09	0,84	0,77
	Стадия ENSAT	0,77	0,60	0,38

Таблица 4. Влияние уровня экспрессии RRM1 на безрецидивную выживаемость у пациентов, получающих митотан, с поправкой на стадию ENSAT

Уровень экспрессии RRM1		W	Exp (B)	p
Низкий и умеренный	Терапия митотаном	2,67	2,32	0,10
	Стадия ENSAT	1,47	0,54	0,23
Высокий	Терапия митотаном	0,06	0,87	0,81
	Стадия ENSAT	0,90	0,59	0,34

значение БРВ примерно соответствует общему по выборке. При этом пациенты с высоким уровнем экспрессии лучше отвечают на лечение, что позволяет «нейтрализовать» негативное влияние на выживаемость других неблагоприятных факторов у пациентов основной группы, и их БРВ становится сходной с контрольной группой. То есть назначение митотана теоретически менее благоприятным пациентам в случае высокой экспрессии обсуждаемых маркеров приближает их БРВ к теоретически более благоприятным пациентам, у которых также высокая экспрессия. Во-вторых, митотан может не оказывать влияния на БРВ. Возможно, на самом деле митотан в обеих сравниваемых группах не влияет на БРВ: пациенты контрольной группы с низкой экспрессией обсуждаемых маркеров значительно отличаются по некоему набору факторов от пациентов основной группы, поэтому их БРВ лучше. А пациенты с высокой экспрессией на самом деле имеют большое количество других факторов, повышающих риск рецидива, что приближает их к пациентам основной группы, и значения их БРВ перестают отличаться.

Далее проводилась проверка гипотезы о различной БРВ в подгруппах по митотану при разном уровне экспрессии обсуждаемых маркеров с поправкой на стадию по классификации ENSAT. Предполагается, что митотан не вызывает ухудшения БРВ в подгруппе с низкой экспрессией обсуждаемых маркеров, как в результатах однофакторного анализа. Обнаруживается, что при поправке на стадию по классификации ENSAT назначение митотана статистически значимо ухудшает БРВ из трех прогностически благоприятных групп только при CYP 1–2, в остальных случаях статистической значимости

уже нет. Во всех трех группах с высокой экспрессией обсуждаемых маркеров при внесении поправки на стадию ENSAT обнаруживается, что митотан оказывает благоприятный эффект на БРВ (значение ExpB менее 1). Вместе с тем статическая значимость также не достигается, поэтому можно отметить только наличие тенденции и говорить о вероятностном характере события.

В настоящее время отсутствует единое мнение о взаимосвязи иммунореактивности потенциальных предикторов и клинического ответа на терапию митотаном при АКР. Существует мнение, что низкая экспрессия гена *RRM1* при лечении митотаном в адьювантном режиме ассоциировалась с лучшей БРВ по сравнению со случаями высокой экспрессии данного маркера [10]. При анализе экспрессии гена *RRM1* в клеточных линиях АКР было выявлено, что высокая активность гена *RRM1* препятствует антипролиферативной активности митотана, снижая его превращение в активные метаболиты, что может лежать в основе одного из возможных механизмов лекарственной устойчивости к данному препарату [15]. Тем не менее дозозависимое увеличение транскрипции гена *RRM1* под влиянием митотана, которое в исследовании ассоциировалось с отсутствием чувствительности одной из культур опухолевых клеток к воздействию терапевтического агента, требует дальнейших исследований, так как неизвестно, что именно является предиктором ответа на митотан: исходные уровни экспрессии гена *RRM1* или активация его транскрипции при лечении.

CYP2W1 является цитохромом P450-монооксигеназной системы, которая участвует в биотрансформации эндогенных и экзогенных веществ, включая лекарственные

препараты. Известно, что высокий уровень экспрессии данного маркера в опухоли коррелирует с более агрессивным течением заболевания [17, 18]. Результаты нескольких исследований, оценивающих взаимосвязь иммунореактивности CYP2W1 и ответа на терапию митотаном в АКР, свидетельствуют, что высокая экспрессия данного маркера ассоциирована с лучшей БРВ и ОВ у пациентов, получающих терапию данным препаратом как в адъювантном, так и в паллиативном режимах [13, 19].

В работе 2015 г. S. Sbieta и соавт. отметили лучшую БРВ у пациентов с АКР, находящихся на терапии митотаном, в случае высокой экспрессии SOAT1 [6]. Однако в многоцентровом ретроспективном исследовании 231 пациента с АКР, получавших митотан в адъювантном режиме, а также при распространенных формах заболевания корреляции экспрессии SOAT1 с БРВ, ОВ и опухолевидной специфической выживаемостью выявлено не было [20].

В настоящее время SOAT1 и CYP2W1 рассматриваются не только как предиктивные маркеры, определяющие чувствительность АКР к воздействию митотана, но и в качестве потенциальных самостоятельных мишеней для специфической противоопухолевой терапии. Препарат Nevanimibe HCl (ATR-101), являющийся ингибитором SOAT1, в доклинических исследованиях продемонстрировал снижение стероидогенеза и индукцию апоптоза клеток надпочечника при применении в низких и более высоких дозах соответственно [21]. Однако клиническое исследование препарата у пациентов с метастатическим АКР остановлено на второй фазе вследствие невозможности достижения необходимой концентрации препарата для реализации его апоптотического действия у большинства пациентов.

Каталитическая активность CYP2W1 и его высокая экспрессия в злокачественных новообразованиях также позволяют рассматривать данный цитохром в качестве потенциальной клинически значимой мишени для специфической противоопухолевой терапии.

Таким образом, в данной работе на нашей выборке мы лишь выявили тенденции взаимосвязи экспрессии потенциальных прогностических маркеров и безрецидивной выживаемости. Изучение непосредственного влияния митотана на выживаемость требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКР является редким злокачественным новообразованием эндокринной системы с труднопредсказуемым

клиническим течением. Орфанный характер заболевания, а также его молекулярная и морфологическая гетерогенность в настоящее время не позволяют разработать эффективную и безопасную стратегию лечения, в связи с чем медикаментозная терапия митотаном с возможной комбинацией с цитостатическими препаратами на сегодняшний день остается практически единственным вариантом лечения пациентов.

В нашем исследовании, основываясь на мировых тенденциях и опыте зарубежных коллег, мы рассмотрели уровни экспрессии ИГХ-маркеров RRM1, CYP2W1 и SOAT1 в АКР в качестве потенциальных предикторов ответа на терапию митотаном. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости оценки уровней иммунореактивности данных маркеров у пациентов с АКР перед началом лечения митотаном с целью прогнозирования эффективности терапии.

Прогностические особенности АКР требуют персонализированного подхода к назначению терапии, выбор которой должен осуществляться после комплексного анализа морфологических параметров заболевания и состояния пациента. Кроме того, редкая распространенность данного заболевания диктует необходимость согласованного междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, хирургов, патоморфологов и химиотерапевтов. Молекулярно-генетические исследования АКР, вероятно, позволят углубить понимание генеза и биологического поведения данного заболевания и усовершенствовать его диагностику и стратегии по персонализированному ведению пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Ткачук А.В. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Бельцевич Д.Г. — концепция исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Порубаева Э.Э. — получение, анализ данных и интерпретация результатов, написание статьи; Урсова Л.С. — концепция и дизайн исследования, получение, анализ данных и 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-G46. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>
- Lloyd RV, Osamura R, Rosai J, et al. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine tumours. Fifth Edition.* Lyon: IARC; 2022.
- Fassnacht M, Assie G, Baudin E et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-1490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов». Клинические рекомендации: Рак коры надпочечника (Адренокортикальный рак). 2020 г. [Obshherossijskij nacional'nyj sojuz «Associacija onkologov Rossii», Obshhestvennaja organizacija «Rossijskaja Associacija Jendokrinologov». Klinicheskie rekomendacii: Rak kory nadpochechnika (Adrenokortikal'nyj rak). 2020 g. (In Russ.)]. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/adrenokortikalnyj_rak.pdf Ссылка активна на 12.05.2022.

5. Hescot S, Amazit L, Lhomme M, et al. Identifying mitotane-induced mitochondria-associated membranes dysfunctions: metabolomic and lipidomic approaches. *Oncotarget*. 2017;8(66):109924-109940. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18968>
6. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-3908. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1367>
7. Paragliola RM, Torino F, Papi G, et al. Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma – Review and State of the art. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):62. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.62>
8. Corso CR, Acco A, Bach C, et al. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(7):2698-2710. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14721>
9. Lehmann TP, Wrzesiński T, Jagodziński PP. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. *Mol Med Rep*. 2013;7(3):893-900. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1244>
10. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3452-3461. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2692>
11. Lacombe AMF, Soares IC, Mariani BMP, et al. Sterol O-Acyl transferase 1 as a prognostic marker of adrenocortical carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):247. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12010247>
12. Guo J, Johansson I, Mkrтчian S, et al. The CYP2W1 enzyme: regulation, properties and activation of prodrugs. *Drug Metab Rev*. 2016;48(3):369-378. doi: <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1188939>
13. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, et al. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(8):e105855. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105855>
14. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Fourth Edition*. Lyon: IARC; 2017.
15. Germano A, Rapa I, Volante M, et al. RRM1 modulates mitotane activity in adrenal cancer cells interfering with its metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;401(3):105-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.027>
16. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Results of the ADIUVO study, the first randomized trial on adjuvant mitotane in adrenocortical carcinoma patients. *J Endocr Soc*. 2021;5(S1):A166-A167. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.336>
17. Stenstedt K, Hallstrom M, Johansson I, et al. The expression of CYP2W1: A prognostic marker in colon cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(3):3869-3874
18. Zhang K, Jiang L, He R, et al. Prognostic value of CYP2W1 expression in patients with human hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol*. 2014;35(8):7669-7673. doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2023-9>
19. van Koetsveld PM, Creemers SG, Dogan F, et al. The efficacy of mitotane in human primary adrenocortical carcinoma cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(2):407-417. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz001>
20. Weigand I, Altieri B, Lacombe AMF, et al. Expression of SOAT1 in adrenocortical carcinoma and response to mitotane monotherapy: An ENSAT multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2642-2653. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa293>
21. Smith DC, Kroiss M, Kebebew E, et al. A phase 1 study of nevanimibe HCl, a novel adrenal-specific sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1) inhibitor, in adrenocortical carcinoma. *Invest New Drugs*. 2020;38(5):1421-1429. doi: <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00899-1>

Рукопись получена: 23.09.2022. Одобрена к публикации: 30.12.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Урсова Лилия Сергеевна**, к.м.н. [**Liliya S. Urusova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Ткачук Арина Вадимовна, врач-патологоанатом [Arina V. Tkachuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>; SPIN-код: 8825-8874

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327

Порубаева Эрика Эдуардовна, студент [Erika E. Porubayeva, student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2611-9320>; SPIN-код: 4668-8912

ЦИТИРОВАТЬ:

Ткачук А.В., Бельцевич Д.Г., Порубаева Э.Э., Урсова Л.С. Морфологические предикторы эффективности терапии митотаном при аденокортикальном раке // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 76-88. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13172>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tkachuk AV, Beltsevich DG, Porubayeva EE, Urusova LS. Morphological predictors of the efficacy of mitotane therapy in adrenocortical cancer. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):76-88. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13172>

ВЛИЯНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 И РИСКИ, ФОРМИРУЮЩИЕСЯ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ. НАХОДКИ СУБАНАЛИЗА РЕГИСТРОВ АКТИВ И АКТИВ 2

© А.Г. Арутюнов^{1,2*}, Е.И. Тарловская^{1,3}, Г.Г. Галстян⁴, Т.И. Батлук^{1,5}, Р.А. Башкинов^{1,6}, Г.П. Арутюнов^{1,5}, Ю.Н. Беленков⁷, А.О. Конради⁸, Ю.М. Лопатин⁹, А.П. Ребров¹⁰, С.Н. Терещенко¹¹, А.И. Чесникова¹², Г.Г. Айрапетян¹³, А.П. Бабин¹⁴, И.Г. Бакулин⁶, Н.В. Бакулина⁶, Л.А. Балыкова¹⁵, А.С. Благодирова³, М.В. Болдина³, М.И. Бутомо¹⁶, А.Р. Вайсберг³, А.С. Галявич^{17,18}, В.В. Гомонова⁶, Н.Ю. Григорьева¹⁹, И.В. Губарева²⁰, И.В. Демко^{21,22}, А.В. Евзерихина²³, А.В. Жарков²⁴, А.А. Затейщикова²⁵, У.К. Камилова²⁶, З.Ф. Ким²⁷, Т.Ю. Кузнецова²⁸, А.Н. Куликов¹⁶, Н.В. Ларева²⁹, Е.В. Макарова³, С.В. Мальчикова³⁰, С.В. Недогода⁹, М.М. Петрова²¹, И.Г. Починка^{3,31}, К.В. Протасов³², Д.Н. Проценко^{5,33}, Д.Ю. Рузанов³⁴, С.А. Сайганов⁶, А.Ш. Сарыбаев³⁵, Н.М. Селезнева¹⁵, А.Б. Сугралиев³⁶, И.В. Фомин³, О.В. Хлынова³⁷, О.Ю. Чинова⁶, И.И. Шапошник⁴⁷, Д.А. Щукарев²⁴, А.К. Абдрахманова^{38,39}, С.А. Аветисян⁴⁰, О.Г. Авоян¹³, К.К. Азарян¹³, Г.Т. Аймаханова³⁶, Д.А. Айыпова³⁵, А.Ч. Акунов³⁵, М.К. Алиева⁶, А.Р. Алмухамбетова⁴¹, А.В. Апаркина¹⁰, О.Р. Арусланова⁴², Е.Ю. Ашина³, О.Ю. Бадина⁴³, О.Ю. Барышева²⁸, А.С. Батчаева⁵, А.М. Битиева⁶, И.У. Бихтеев⁶, Н.А. Бородулина⁴², М.В. Брагин⁶, В.А. Бражник²⁵, А.М. Буду⁴⁴, Г.А. Быкова³⁷, К.Р. Вагапова⁴⁵, Д.Д. Варламова²⁸, Н.Н. Везикова²⁸, Е.А. Вербицкая²², О.Е. Вилкова¹⁹, Е.А. Винникова⁶, В.В. Вустина⁴⁶, Е.А. Галова³, В.В. Генкель⁴⁷, Д.Б. Гиллер⁷, Е.И. Горшенина¹⁵, Е.В. Григорьева¹⁰, Е.Ю. Губарева²⁰, Г.М. Дабылова³⁶, А.И. Демченко²⁰, О.Ю. Долгих⁴⁸, М.Ы. Дуйшобаев³⁵, Д.С. Евдокимов⁶, К.Е. Егорова⁴⁹, А.Н. Ермилова^{1,50}, А.Е. Желдыбаева³⁶, Н.В. Заречнова⁴³, Ю.Д. Зимина⁵¹, С.Ю. Иванова⁵², Е.Ю. Иванченко³, М.В. Ильина²⁴, М.В. Казаковцева³⁰, Е.В. Казымова⁵³, Ю.С. Калинина²¹, Н.А. Камардина⁴³, А.М. Караченова²⁹, И.А. Каретников⁵⁴, Н.А. Кароли¹⁰, М.Х. Карсиев⁶, Д.С. Каскаева²¹, К.Ф. Касымова²¹, Ж.Б. Керимбекова³⁵, Е.С. Ким²⁷, Н.В. Киселева⁵⁵, Д.А. Клименко²⁰, А.В. Климова^{5,56}, О.В. Ковалишена³, С.В. Козлов²⁵, Е.В. Колмакова⁶, Т.П. Колчинская⁵⁷, М.И. Колядич^{47,57}, О.В. Кондрякова²⁰, М.П. Коновал⁶, Д.Ю. Константинов²⁰, Е.А. Константинова²⁰, В.А. Кордюкова³, Е.В. Королева^{19,58}, А.Ю. Крапошина^{21,22}, Т.В. Крюкова¹, А.С. Кузнецова⁴⁷, Т.Ю. Кузьмина²¹, К.В. Кузьмичев³¹, Ч.К. Кулчороева³⁵, Т.В. Куприна²⁸, И.М. Куранова⁵⁹, Л.В. Куренкова⁶⁰, Н.Ю. Курчугина²⁰, Н.А. Кушубакова³⁵, В.И. Леванкова⁶¹, А.А. Ледяева⁹, Т.В. Лисун³³, В.Е. Лисянская¹⁶, Н.А. Любавина³, Н.А. Магдеева¹⁰, К.В. Мазалов⁴³, В.И. Майсеенко³⁴, А.С. Макарова³², А.М. Марипов³⁵, Н.В. Марков¹⁶, А.А. Марусина²⁴, Е.С. Мельников^{1,6}, А.И. Метлинская¹⁶, Н.Б. Моисеенко¹⁹, Ф.Н. Мурадова³, Р.Г. Мурадян⁶², Ш.Н. Мусаелян⁴⁰, Е.С. Некаева³, Н.М. Никитина¹⁰, С.Е. Нифонтов¹⁶, Е.Ю. Оболенцева¹⁶, А.А. Обухова¹⁶, Б.Б. Огурлиева^{5,63}, А.А. Одегова³⁰, Ю.В. Омарова³, Н.А. Омурзакова³⁵, Ш.О. Оспанова³⁶, В.А. Павлова¹⁶, Е.В. Пахомова⁶⁴, Л.Д. Петров⁶⁵, С.С. Пластилина³, Д.А. Платонов²⁵, В.А. Погребецкая⁶⁶, Д.В. Поляков⁵, Д.С. Поляков³, Е.В. Пономаренко⁶⁷, Л.Л. Попова²⁰, А.А. Потанин¹⁶, Н.А. Прокофьева⁶, Ю.Д. Рабик¹⁶, Н.А. Раков³, А.Н. Рахимов²⁶, Н.А. Розанова²³, И.В. Самусь⁶⁸, С. Серикболкызы³⁶, Я.А. Сидоркина²⁵, А.А. Симонов⁶, В.В. Скачкова⁴⁶, Р.Д. Скворцова¹⁶, Д.С. Скуридин¹⁶, Д.В. Соловьева¹⁹, И.А. Соловьева^{21,22}, И.М. Сухомлинова⁶⁹, А.Г. Сушилова⁶, Д.Р. Тагаева²⁶, Ю.В. Титойкина¹⁵, Е.П. Тихонова²¹, Д.С. Токмин⁷⁰, А.А. Толмачева^{71,72}, М.С. Торгунакова²¹, К.В. Треногина⁴⁶, Н.А. Тростянецкая⁶, Д.А. Трофимов^{18,27}, М.А. Трубникова^{1,73}, А.А. Туличев^{3,74}, А.Т. Турсунова³⁶, Н.Д. Уланова³¹, О.В. Фатенков²⁰, О.В. Федоришина³², Т.С. Филь⁶, И.Ю. Фомина^{3,75}, И.С. Фомина⁷⁶, И.А. Фролова⁴³, С.М. Цвингер²⁹, В.В. Цома⁹, М.Б. Чолпонбаева³⁵, Т.И. Чудиновских³⁰, И.В. Шаврин⁷⁷, Шевченко О.А.⁷⁸, Д.Р. Шихалиев¹⁶, Е.А. Шишкина³⁷, К.Ю. Шишков²⁰, С.Ю. Щербаков⁷⁹, Г.В. Щербакова⁷, Е.А. Яшуева⁵³

¹Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия

²Национальный институт здравоохранения им. академика С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

³Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

⁴Национальный медицинский центр исследования эндокринологии, Москва, Россия

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁶Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁷Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁸Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

¹⁰Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

¹¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

¹²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

¹³Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения

¹⁴Государственный университет медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану, Кишинев, Молдова

¹⁵Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

¹⁶Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹⁷Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань, Россия

¹⁸Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия



- ¹⁹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия
- ²⁰Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
- ²¹Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия
- ²²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия
- ²³Красногорская городская больница №1, Красногорск, Россия
- ²⁴Кировская клиническая межрайонная больница, Кировск, Россия
- ²⁵Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ²⁶Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан
- ²⁷Городская клиническая больница №7, Казань, Россия
- ²⁸Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия
- ²⁹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
- ³⁰Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия
- ³¹Городская клиническая больница №13 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия
- ³²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия
- ³³Многопрофильный Клинический Центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ³⁴Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь
- ³⁵Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан
- ³⁶Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан
- ³⁷Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия
- ³⁸Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Казахстан
- ³⁹Городская клиническая инфекционная больница им. И. Жекеновой, Алма-Ата, Казахстан
- ⁴⁰Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения
- ⁴¹Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
- ⁴²Клинический кардиологический диспансер, Пермь, Россия
- ⁴³Приволжский окружной медицинский центр, Нижний Новгород, Россия
- ⁴⁴Муниципальная клиническая больница №1, Кишинев, Молдова
- ⁴⁵Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
- ⁴⁶Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия
- ⁴⁷Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
- ⁴⁸Чапаевская центральная городская больница, Чапаевск, Россия
- ⁴⁹Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск, Россия
- ⁵⁰Общество с ограниченной ответственностью «ЭМПАТИЯ», Реутов, Россия
- ⁵¹Городская клиническая больница №25, Новосибирск, Россия
- ⁵²Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, Россия
- ⁵³Клиническая больница «РЖД-Медицина», Самара, Россия
- ⁵⁴Ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия
- ⁵⁵Городская клиническая больница №40 Автозаводского района, Нижний Новгород, Россия
- ⁵⁶Городская поликлиника №134 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁵⁷Ордена Трудового Красного Знамени Городская Клиническая Больница №1, Челябинск, Россия
- ⁵⁸Городская клиническая больница №5 Нижегородского района города, Нижний Новгород, Россия
- ⁵⁹Городецкая центральная районная больница, Городец, Россия
- ⁶⁰Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова, Саранск, Россия
- ⁶¹Городская поликлиника №1, Петрозаводск, Россия
- ⁶²Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия
- ⁶³Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия
- ⁶⁴Республиканский противотуберкулезный диспансер, Петрозаводск, Россия
- ⁶⁵Центр здоровья Бричень, Бричень, Молдова
- ⁶⁶Городская клиническая больница №38 Нижегородского Района, Нижний Новгород, Россия
- ⁶⁷Медицинский Центр «Зимамед», Краснодар, Россия
- ⁶⁸Кузбасская клиническая психиатрическая больница, Кемерово, Россия
- ⁶⁹Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия
- ⁷⁰Акционерное общество «Лаборатории будущего», Москва, Россия
- ⁷¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия
- ⁷²Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн №3, Новосибирск, Россия
- ⁷³Общество с ограниченной ответственностью «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Краснодар, Россия
- ⁷⁴Городская клиническая больница №3, Нижний Новгород, Россия
- ⁷⁵Городская поликлиника №1 Приокского района, Нижний Новгород, Россия
- ⁷⁶Республиканская клиническая больница №4, Саранск, Россия

⁷⁷Многофункциональный медицинский центр МЕДСИ, Москва, Россия

⁷⁸Самарская городская поликлиника №3, Самара, Россия

⁷⁹Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Имеется достаточное количество доказательств негативного влияния избыточного веса на формирование и прогрессирование патологии дыхательной системы. С учетом продолжающейся пандемии SARS-CoV-2, актуальным является определение взаимосвязей между значениями индекса массы тела (ИМТ) и особенностями клинической картины новой коронавирусной инфекции (НКИ).

ЦЕЛЬ. Изучить влияние значения ИМТ на течение острой стадии НКИ и постковидного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. АКТИВ и АКТИВ 2 — многоцентровые неинтервенционные регистры реальной клинической практики. Регистр АКТИВ состоит из амбулаторной и госпитальной непересекающихся ветвей с 6 визитами. В регистре АКТИВ 2 учитывались данные госпитализированных пациентов (3 визита). Всего в исследование были включены 6396 пациентов из регистра АКТИВ и 2968 пациентов — из регистра АКТИВ 2. Все субъекты были разделены на следующие группы: пациенты, не имеющие избыточной массы тела ($n=2139$), пациенты с избыточной массой тела ($n=2931$) и пациенты с ожирением ($n=2666$).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Увеличение значения ИМТ у больных, находящихся на стационарном лечении, было ассоциировано с более тяжелым течением НКИ в виде формирования острого повреждения почек ($p=0,018$), развития «цитокинового шторма» ($p<0,001$), увеличения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови более 100 мг/л ($p<0,001$) и потребности в проведении таргетной терапии ($p<0,001$). Наличие ожирения увеличивало шансы развития миокардита в 1,84 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–3,00) и потребности в антицитокиновой терапии в 1,7 раза (95% ДИ 1,30–2,30). У больных с ожирением 1 и 2 степеней, проходивших лечение в стационаре, наблюдалась тенденция к увеличению вероятности летального исхода, в то время как при наличии морбидного ожирения данная связь была наиболее значима (ОШ=1,78; 95% ДИ 1,13–2,70). Наряду с этим пациенты, у которых после реконвалесценции дебютировали хронические заболевания, а также присутствовали определенные жалобы, отсутствующие до инфицирования SARS-CoV-2, чаще имели ИМТ более 30 кг/м² ($p<0,001$). Более того, у лиц с ожирением в возрасте старше 60 лет в 2,23 раза (95% ДИ 1,05–4,72) увеличивался шанс летального исхода в течение 3 мес после реконвалесценции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие избыточной массы тела и/или ожирения является значимым фактором риска тяжелого течения НКИ, поражения органов сердечно-сосудистой системы и почек. У лиц с избыточной массой тела, ожирением 1 и 2 степеней наблюдается тенденция к повышению шанса летального исхода как в острой стадии, так и в постковидном периоде, в то время как для морбидного ожирения данные связи статистически значимы. Нормализация массы тела является стратегической задачей современной медицины и может играть важную роль в профилактике патологии органов дыхания, неблагоприятного течения и осложнений НКИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; COVID-19; ожирение; избыточная масса тела.

THE IMPACT OF BMI ON THE COURSE OF THE ACUTE SARS-COV-2 INFECTION AND THE RISKS THAT EMERGE DURING THE FIRST YEAR AFTER THE HOSPITAL DISCHARGE. SUBANALYSIS EVIDENCE OF THE AKTIV AND AKTIV 2 REGISTRIES

© Alexander G. Arutyunov^{1,2*}, Ekaterina I. Tarlovskaya^{1,3}, Gagik R. Galstyan⁴, Tatiana I. Batluk^{1,5}, Roman A. Bashkinov^{1,6}, Gregory P. Arutyunov^{1,5}, Yuri N. Belenkov⁷, Alexandra O. Konradi⁸, Yury M. Lopatin⁹, Andrey P. Rebrov¹⁰, Sergey N. Tereshchenko¹¹, Anna I. Chesnikova¹², Hamlet G. Hayrapetyan¹³, Aleksandr P. Babin¹⁴, Igor G. Bakulin⁶, Natalia V. Bakulina⁶, Larisa A. Balykova¹⁵, Anna S. Blagonravova³, Marina V. Boldina³, Maria I. Butomo¹⁶, Alexandra R. Vaisberg³, Albert S. Galyavich^{17,18}, Veronika V. Gomonova⁶, Natalia Yu. Grigoryeva¹⁹, Irina V. Gubareva²⁰, Irina V. Demko^{21,22}, Angelika V. Evzerikhina²³, Aleksandr V. Zharkov²⁴, Anna A. Zateishchikova²⁵, Umida K. Kamilova²⁶, Zulfiya F. Kim²⁷, Tatiana Yu. Kuznetsova²⁸, Alexandr N. Kulikov¹⁶, Natalia V. Lareva²⁹, Ekaterina V. Makarova³, Svetlana V. Malchikova³⁰, Sergey V. Nedogoda⁹, Marina M. Petrova²¹, Ilya G. Pochinka^{3,31}, Konstantin V. Protasov³², Denis N. Protsenko^{5,33}, Dmitry Yu. Ruzanov³⁴, Sergey A. Saiganov⁶, Akpay Sh. Sarybaev³⁵, Natalia M. Selezneva¹⁵, Akhmetzhan B. Sugraliev³⁶, Igor V. Fomin³, Olga V. Khlynova³⁷, Olga Yu. Chizhova⁶, Igor I. Shaposhnik⁴⁷, Dmitry A. Schukarev²⁴, Aygul K. Abdrakhmanova^{38,39}, Susanna A. Avetisyan⁴⁰, Hovhannes G. Avoyan¹³, Karine K. Azaryan¹³, Galiya T. Aimakhanova³⁶, Dinara A. Ayupova³⁵, Almazbek Ch. Akunov³⁵, Marianna K. Alieva⁶, Asel R. Almkhambedova⁴¹, Alyona V. Aparkina¹⁰, Olga R. Aruslanova⁴², Ekaterina Yu. Ashina³, Olga Yu. Badina⁴³, Olga Yu. Barysheva²⁸, Alina S. Batchaeva⁵, Anna M. Bitieva⁶, Ismail U. Bikhteev⁶, Nataliya A. Borodulina⁴², Maksim V. Bragin⁶, Viktoria A. Brazhnik²⁵, Angela M. Budu⁴⁴, Galina A. Bykova³⁷, Kristina R. Vagapova⁴⁵, Darina D. Varlamova²⁸, Natalia N. Vezikova²⁸, Elena A. Verbitskaya²², Olga E. Vilkova¹⁹, Elena A. Vinnikova⁶, Vera V. Vustina⁴⁶, Elena A. Galova³, Vadim V. Genkel⁴⁷, Dmitry B. Giller⁷, Elena I. Gorshenina¹⁵, Elena V. Grigoryeva¹⁰, Ekaterina Yu. Gubareva²⁰, Gaukhar M. Dabylova³⁶, Anastasiya I. Demchenko²⁰, Oleg Yu. Dolgikh⁴⁸, Melis Y. Duishobaev³⁵, Dmitry S. Evdokimov⁶, Ksenia E. Egorova⁴⁹, Anastasia N. Ermilova^{1,50}, Aliya E. Zheldybaeva³⁶, Nataliya V. Zarechnova⁴³, Yuliya D. Zimina⁵¹, Svetlana Yu. Ivanova⁵², Elena Yu. Ivanchenko³, Mariya V. Ilina²⁴, Mariya V. Kazakovtseva³⁰, Elena V. Kazymova⁵³, Yuliya S. Kalinina²¹, Nadezhda A. Kamardina⁴³, Anastasiya M. Karachenova²⁹, Igor A. Karetnikov⁵⁴, Nina A. Karoli¹⁰, Magomed Kh. Karsiev⁶, Daria S. Kaskaeva²¹, Karina F. Kasymova²¹, Zhainagul B. Kerimbekova³⁵, Evgeniy S. Kim²⁷, Nina V. Kiseleva⁵⁵,

Daria A. Klimenko²⁰, Anastasiya V. Klimova^{5,56}, Olga V. Kovalishena³, Sergey V. Kozlov²⁵, Elena V. Kolmakova⁶, Tatyana P. Kolchinskaya⁵⁷, Maria I. Kolyadich^{47,57}, Olga V. Kondryakova²⁰, Marina P. Konoval⁶, Dmitriy Yu. Konstantinov²⁰, Elena A. Konstantinova²⁰, Vera A. Kordyukova³, Ekaterina V. Koroleva^{19,58}, Angelina Yu. Kraposhina^{21,22}, Tamara V. Kryukova¹, Alla S. Kuznetsova⁴⁷, Tatyana Yu. Kuzmina²¹, Kirill V. Kuzmichev³¹, Cholpon K. Kulchoroeva³⁵, Tatyana V. Kuprina²⁸, Irina M. Kuranova⁵⁹, Liliya V. Kurenkova⁶⁰, Natalia Yu. Kurchugina²⁰, Nadira A. Kushubakova³⁵, Valeriya I. Levankova⁶¹, Alla A. Ledyeva⁹, Tatyana V. Lisun³³, Victoria E. Lisyanskaya¹⁶, Natalia A. Lyubavina³, Nadezhda A. Magdeeva¹⁰, Konstantin V. Mazalov⁴³, Victoria I. Mayseenko³⁴, Aleksandra S. Makarova³², Abdirashit M. Maripov³⁵, Nikita V. Markov¹⁶, Anastasiya A. Marusina²⁴, Evgeniy S. Melnikov¹⁶, Anna I. Metlinskaya¹⁶, Nikita B. Moiseenko¹⁹, Fasliniso N. Muradova³, Rimma G. Muradyan⁶², Shagane N. Musaelyan⁴⁰, Ekaterina S. Nekaeva³, Natalia M. Nikitina¹⁰, Sergey E. Nifontov¹⁶, Ekaterina Yu. Obolentseva¹⁶, Anna A. Obukhova¹⁶, Bela B. Ogurlieva^{5,63}, Alla A. Odegova³⁰, Yuliya V. Omarova³, Nazgul A. Omurzakova³⁵, Shunar O. Ospanova³⁶, Victoria A. Pavlova¹⁶, Ekaterina V. Pakhomova⁶⁴, Liviu D. Petrov⁶⁵, Svetlana S. Plastinina³, Dmitry A. Platonov²⁵, Vera A. Pogrebetskaya⁶⁶, Dmitry V. Polyakov⁵, Dmitry S. Polyakov³, Ekaterina V. Ponomarenko⁶⁷, Larisa L. Popova²⁰, Artem A. Potanin¹⁶, Natalia A. Prokofieva⁶, Yuliya D. Rabik¹⁶, Nikita A. Rakov³, Abdurahmon N. Rakhimov²⁶, Nadezhda A. Rozanova²³, Irina V. Samus⁶⁸, Saltanat Serikbolkyzy³⁶, Yana A. Sidorkina²⁵, Andrey A. Simonov⁶, Valeriya V. Skachkova⁴⁶, Ruth D. Skvortsova¹⁶, Daniil S. Skuridin¹⁶, Daria V. Solovieva¹⁹, Irina A. Solovieva^{21,22}, Irina M. Sukhomlinova⁶⁹, Anastasiya G. Sushilova⁶, Dilnoza R. Tagaeva²⁶, Yuliya V. Titoykina¹⁵, Elena P. Tikhonova²¹, Danil S. Tokmin⁷⁰, Anastasiya A. Tolmacheva^{71,72}, Mariya S. Torgunakova²¹, Ksenia V. Trenogina⁴⁶, Natalia A. Trostyanetskaya⁶, Dmitriy A. Trofimov^{18,27}, Marina A. Trubnikova^{1,73}, Alexander A. Tulichev^{3,74}, Assiya T. Tursunova³⁶, Nina D. Ulanova³¹, Oleg V. Fatenkov²⁰, Olga V. Fedorishina³², Tatyana S. Fil⁶, Irina Yu. Fomina^{3,75}, Irina S. Fominova⁷⁶, Irina A. Frolova⁴³, Svetlana M. Tsvinger²⁹, Vera V. Tsoma⁹, Meerim B. Cholponbaeva³⁵, Tatyana I. Chudinovskikh³⁰, Igor V. Shavrin⁷⁷, Olga A. Shevchenko⁷⁸, Dzhosgun R. Shikhaliev¹⁶, Ekaterina A. Shishkina³⁷, Konstantin Yu. Shishkov²⁰, Stanislav Yu. Shcherbakov⁷⁹, Galina V. Shcherbakova⁷, Ekaterina A. Yausheva⁵³

¹Association «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia

²National Institute of Health named after S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁴Scientific Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁷Sechenov University, Moscow, Russia

⁸Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

¹⁰Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

¹¹National medical research center of cardiology, Moscow, Russia

¹²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

¹³Erebouni Cardiology Center, Yerevan, Armenia

¹⁴Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Moldova

¹⁵Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹⁶Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

¹⁷The Republican Center for Cardiovascular Diseases of State Autonomous Institution of Health «Interregional Clinical Diagnostic Center», Kazan, Russia

¹⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia

¹⁹National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

²⁰Samara State Medical University, Internal Diseases Department, Samara, Russia

²¹Krasnoyarsk state medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²²Regional state budgetary healthcare institution «Regional Clinical Hospital», Krasnoyarsk, Russia

²³Krasnogorsk city hospital №1, Krasnogorsk, Russia

²⁴Kirovsk Interdistrict Hospital, Kirovsk, Russia

²⁵City Hospital №51, Moscow, Russia

²⁶The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

²⁷Medical Center «GAUZ GKB №7», Kazan, Russia

²⁸Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²⁹Chita State Medical Academy, Chita, Russia

³⁰Kirov State Medical University, Kirov, Russia

³¹Privolzhsky Research Medical University, City Clinical Hospital №13 of Nizhniy Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

³³Moscow City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia

³⁴Educational Institution «Gomel State Medical University», Gomel, Belarus

³⁵National Center of Cardiology and Internal Medicine named after prof. M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan

³⁶Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan

³⁷Perm State Medical University named after E.A. Vagner, Perm, Russia

³⁸Kazakh University of Continuing Education, Alma-Ata, Kazakhstan

- ³⁹Clinical Infectious Diseases Hospital named after I. Zhekenova, Alma-Ata, Kazakhstan
- ⁴⁰Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
- ⁴¹Central Clinical Hospital of the Office of the President of RF, Moscow, Russia
- ⁴²Perm Regional Clinical Cardiological Dispensary, Perm, Russia
- ⁴³The Volga District Medical Centre, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁴⁴Clinical City Hospital №1, Kishinev, Moldova
- ⁴⁵FSBI "Polyclinic №1 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
- ⁴⁶Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia
- ⁴⁷South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
- ⁴⁸State Budgetary Institution of Healthcare of the Samara Region «Chapaevskaya Central City Hospital», Chapaevsk, Russia
- ⁴⁹Republic hospital n.a. V.A. Baranov, Petrozavodsk, Russia
- ⁵⁰«Empathy» (mental health centre), Reutov, Russia
- ⁵¹City Clinical Hospital №25, Novosibirsk, Russia
- ⁵²State Budgetary Medical Institution Republic of Karelia Hospital for Veterans, Petrozavodsk, Russia
- ⁵³Private Healthcare Institution «Clinical Hospital RZHD Meditsyna at Samara railway station», Samara, Russia
- ⁵⁴Irkutsk regional clinical hospital of Conferred Order of Merit, Irkutsk, Russia
- ⁵⁵Nizhny Novgorod City Hospital №40, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁵⁶Moscow City State Outpatient Hospital №134, Moscow, Russia
- ⁵⁷Municipal Autonomous Healthcare Institution of the Order of the Red Banner of Labour «City Clinical Hospital №1», Chelyabinsk, Russia
- ⁵⁸City clinical hospital №5 of Nizhny Novgorod, National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁵⁹Gorodetskaya Central City Hospital of Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁶⁰Republic hospital n.a. S.V. Katkov, Saransk, Russia
- ⁶¹Petrozavodsk City polyclinic №1, Petrozavodsk, Russia
- ⁶²Global Medical System clinics and hospitals, Moscow, Russia
- ⁶³Moscow City Clinical Hospital №4, Moscow, Russia
- ⁶⁴GBUZ RK «Republican tuberculosis dispensary», Petrozavodsk, Russia
- ⁶⁵Health Center of Briceni, Briceni, Moldova
- ⁶⁶SBHI of Nizhny Novgorod Region «City Clinical Hospital №38», Nizhny Novgorod, Russia
- ⁶⁷Medical center «Zimamed», Krasnodar, Russia
- ⁶⁸Kemerovo regional clinical psychiatric hospital, Kemerovo, Russia
- ⁶⁹Saint-Petersburg hospital for veterans, Saint-Petersburg, Russia
- ⁷⁰Labs of the Future, Moscow, Russia
- ⁷¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
- ⁷²SBHCl of Novosibirsk region «Clinical Polyclinic №3», Novosibirsk, Russia
- ⁷³LLC "Fresenius Medical Care Kuban", Krasnodar, Russia
- ⁷⁴SBHI of Nizhny Novgorod region City Clinical Hospital №3, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁷⁵SBHI of Nizhny Novgorod region City Outpatient Hospital №1, Nizhny Novgorod, Russia
- ⁷⁶Republic of Mordovia Clinical Hospital №4, Saransk, Russia
- ⁷⁷Medsi, Moscow, Russia
- ⁷⁸SBHI of Samara Region «Samara City Polyclinic №3», Samara, Russia
- ⁷⁹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

BACKGROUND. There is enough evidence of the negative impact of excess weight on the formation and progression of respiratory pathology. Given the continuing SARS-CoV-2 pandemic, it is relevant to determine the relationship between body mass index (BMI) and the clinical features of the novel coronavirus infection (NCI).

AIM. To study the effect of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the post-covid period.

MATERIALS AND METHODS. AKTIV and AKTIV 2 are multicenter non-interventional real-world registers. The AKTIV registry (n=6396) includes non-overlapping outpatient and inpatient arms with 6 visits in each. The AKTIV 2 registry (n=2968) collected the data of hospitalized patients and included 3 visits. All subjects were divided into 3 groups: not overweight (n=2139), overweight (n=2931) and obese (n=2666).

RESULTS. A higher BMI was significantly associated with a more severe course of the infection in the form of acute kidney injury (p=0.018), cytokine storm (p<0.001), serum C-reactive protein over 100 mg/l (p<0.001), and the need for targeted therapy (p<0.001) in the hospitalized patients. Obesity increased the odds of myocarditis by 1,84 times (95% confidence interval [CI]: 1,13–3,00) and the need for anticytokine therapy by 1,7 times (95% CI: 1,30–2,30).

The patients with the 1st and 2nd degree obesity, undergoing the inpatient treatment, tended to have a higher probability of a mortality rate. While in case of morbid obesity patients this tendency is the most significant (odds ratio — 1,78; 95% CI: 1,13-2,70). At the same time, the patients whose chronic diseases first appeared after the convalescence period, and those who had certain complaints missing before SARS-CoV-2 infection, more often had BMI of more than 30 kg/m² (p<0,001). Additionally, the odds of death increased by 2,23 times (95% CI: 1,05-4,72) within 3 months after recovery in obese people over the age of 60 years.

CONCLUSION. Overweight and/or obesity is a significant risk factor for severe course of the new coronavirus infection and the associated cardiovascular and kidney damage. Overweight people and patients with the 1st and 2nd degree obesity tend to have a high risk of death of SARS-CoV-2 infection in both acute and post-covid periods. On top of that, in case of morbid obesity patients this tendency is statistically significant. Normalization of body weight is a strategic objective of modern medicine and can contribute to prevention of respiratory conditions, severe course and complications of the new coronavirus infection.

KEYWORDS: novel coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19; obesity; overweight.

ОБОСНОВАНИЕ

Ожирение — хроническое заболевание, определяющееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Данное состояние представляет угрозу для здоровья населения и является значимым фактором риска (ФР) ряда патологий внутренних органов [1]. По данным «Федеральной службы государственной статистики» (Выборочное наблюдение рациона питания населения, 2018 г.), в Российской Федерации распространённость ожирения составляет 24,5% среди женщин и 17,8% среди лиц мужского пола [2]. Установлено, что избыточный вес имеет важное значение в развитии сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологии, остеоартрита и патологии органов дыхания (бронхиальной астмы (БА), синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома гиповентиляции, лёгочной гипертензии), а также оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни, повышает риск инвалидизации и смертности населения [3]. Данный факт подтверждается наблюдаемым увеличением заболеваемости, а также возникновением и прогрессированием клинических проявлений многих респираторных заболеваний на фоне растущего бремени ожирения. Более того, ожирение повышает восприимчивость к респираторным инфекциям и предрасполагает к более тяжёлому течению инфекционного процесса, в связи с чем уровень потребности в госпитализации у таких больных выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела [4].

Во всем мире продолжается пандемия COVID-19, которая является серьёзным вызовом для системы здравоохранения. Большим количеством исследований показано, что тяжесть течения и уровень смертности от новой коронавирусной инфекции (НКИ) увеличиваются при наличии у пациентов хронических заболеваний [5–7]. С другой стороны, в период соблюдения самоизоляции из-за вынужденных ограничительных мер, нарушенного режима работы, отсутствия адекватной физической нагрузки и увеличения уровня стресса население подвергается повышенному риску ожирения [8]. Данные литературы связывают увеличение значения индекса массы тела (ИМТ) с более тяжёлым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и приростом смертности как в острый период заболевания, так и в постковидном периоде [6, 7, 9–11].

С учетом наличия доказанных взаимосвязей между патологией дыхательной системы и ожирением, а также продолжающейся пандемии SARS-CoV-2, изучение влияния избыточного веса на течение и исходы НКИ является актуальной задачей. В данной работе представлен субанализ фрагмента общей когорты регистров АКТИВ и АКТИВ 2 на госпитальном и постгоспитальном этапах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние значения ИМТ на течение острой стадии НКИ и постковидного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

АКТИВ и АКТИВ 2 — многоцентровые неинтервенционные регистры реальной клинической практики, которые включали в себя пациентов, перенесших COVID-19 в период с 29.06.2020 г. по 29.11.2020 г. (АКТИВ) и с 01.10.2020 г. по 30.03.2021 г. (АКТИВ 2). Регистр АКТИВ состоит из двух непересекающихся ветвей (амбулаторная и госпитальная), в которых было предусмотрено 6 визитов: включение, на 7–12-е сутки, исход (выписка/госпитализация/смерть и т.д.) и спустя 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара (телефонные звонки). В регистре АКТИВ 2 учитывались данные только госпитализированных пациентов и было предусмотрено 3 визита: включение, на 7–12-е сутки, исход (выписка/госпитализация/смерть и т.д.).

Дизайн регистра, подробное обоснование и методы статистического анализа, используемые для проведения данного исследования, представлены в предыдущих публикациях [12, 13]. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев международной классификации болезней 10 пересмотра. Значения ИМТ 25–29,9 кг/м² расценивались как избыточная масса тела. Ожирению 1-й степени соответствовал ИМТ 30–34,9 кг/м²; 2-й степени — 35–39,9 кг/м²; 3-й степени — более 40 кг/м². Всего в субанализ были включены 6396 пациентов из регистра АКТИВ и 2968 пациентов — из регистра АКТИВ 2. Все субъекты субанализа были разделены на следующие группы: не имеющие избыточной массы тела, n=2139 (22,8%); с избыточной массой тела, n=2931 (31,3%) и с ожирением, n=2666 (28,4%), среди которых ожирение 1-й степени было зафиксировано у 1701 (63,9%) пациента, 2-й степени — у 669 (25,0%), 3-й степени — у 296 (11,1%). У остальных лиц данные об ИМТ не были внесены исследователями или внесены некорректно, так как эти параметры вводились в индивидуальной регистрационной карте по принципу «если известно».

Средний возраст общей когорты составил 60 лет (Q1=49; Q3=69): в группе с нормальной массой тела — 57 лет (Q1=41; Q3=70), с избыточной массой тела — 61 год (Q1=50; Q3=69), с ожирением — 61 год (Q1=53; Q3=69), $p_{\text{общ}} < 0,001$. На долю умерших приходилось 5,7% пациентов из общей когорты, 6,3% — среди лиц без избыточной массы тела, 4,4% — с избыточной массой тела и 6,7% — с ожирением, $p_{\text{общ}} < 0,001$. Артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) чаще встречались у больных с ожирением. В группе пациентов с избыточной массой тела отмечалась наибольшая распространённость СД 2 типа, в то время как у лиц с ИМТ менее 25 кг/м² чаще встречались онкологические заболевания и анемии. При сравнительном анализе исследуемых групп по наличию хронических заболеваний дыхательной системы не было выявлено статистически значимых различий (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в регистры

Показатель	Общая когорта, n=7736	Общая когорта, n=9364	Пациенты без избыточной массы тела, n=2139	Пациенты с избыточной массой тела, n=2931	Пациенты с ожирением, n=2666	P _{общ}
Возраст	60,0 [49,0; 69,0]	59,0 [48,0; 68,0]	57,0 [41,0; 70,0]	61,0 [50,0; 69,0]	61,0 [53,0; 69,0]	<0,001*
Женщины	4093 (52,9%)	4960 (53%)	1129 (52,8%)	1373 (46,8%)	1591 (59,7%)	<0,001*
Умершие	438 (5,7%)	545 (5,8%)	132 (6,3%)	128 (4,4%)	178 (6,7%)	0,001*
Стадия поражения легочной ткани по КТ — 1	2601 (33,6%)	3136 (41,9%)	787 (48,3%)	992 (42,3%)	822 (36,8%)	<0,001*
Стадия поражения легочной ткани по КТ — 2	2134 (27,6%)	2563 (34,2%)	446 (27,4%)	847 (36,1%)	841 (37,7%)	
Стадия поражения легочной ткани по КТ — 3	826 (10,7%)	1005 (13,4%)	146 (9,0%)	268 (11,4%)	412 (18,5%)	
Стадия поражения легочной ткани по КТ — 4	178 (2,3%)	231 (3,1%)	34 (2,1%)	70 (3,0%)	74 (3,3%)	
SpO ₂ 75–94%	1799 (23,3%)	2166 (23,1%)	403 (28,3%)	696 (35,5%)	700 (41,6%)	<0,001*
SpO ₂ менее 75%	46 (0,6%)	55 (0,6%)	14 (1,0%)	14 (0,7%)	18 (1,1%)	
ЧДД 22–29/мин	1903 (23,3%)	2314 (25,0%)	454 (21,3%)	697 (23,9%)	752 (28,3%)	<0,001*
ЧДД более 30/мин	127 (1,6%)	178 (1,9%)	27 (1,3%)	39 (1,3%)	61 (2,3%)	
Температура тела более 38,6–39,0°C	1379 (17,8%)	1634 (17,7%)	25 (1,9%)	28 (1,5%)	28 (1,7%)	0,138
Температура тела более 39,0°C	5480 (7,1%)	640 (6,9%)	6 (0,4%)	6 (0,3%)	10 (0,6%)	
Курение	391 (5,1%)	475 (5,09%)	130 (6,1%)	166 (5,7%)	95 (3,6%)	<0,001*
АГ	4389 (56,7%)	5289 (56,6%)	884 (41,4%)	1605 (54,9%)	1900 (71,3%)	<0,001*
ФП	568 (7,3%)	672 (7,2%)	141 (6,6%)	203 (6,9%)	224 (8,4%)	0,033*
ИБС	1739 (22,5%)	2144 (23%)	437 (20,5%)	659 (22,6%)	643 (24,1%)	0,011*
ХСН	1369 (17,7%)	1595 (17,1%)	330 (15,5%)	482 (16,5%)	557 (20,9%)	<0,001*
ОНМК	348 (4,5%)	401 (4,29%)	97 (4,5%)	132 (4,5%)	119 (4,5%)	0,991
СД 2 типа	1332 (17,2%)	1611 (17,3%)	1081 (50,5%)	1492 (50,9%)	1272 (47,7%)	<0,001*
ХБП	625 (8,1%)	716 (7,67%)	154 (7,2%)	228 (7,8%)	243 (9,1%)	0,042*
ХОБЛ	324 (4,2%)	408 (4,3%)	105 (4,9%)	115 (3,9%)	104 (3,9%)	0,146
БА	273 (3,5%)	321 (3,44%)	65 (3,0%)	99 (3,4%)	109 (4,1%)	0,129
Онкология	453 (5,9%)	536 (5,74%)	163 (7,6%)	154 (5,3%)	136 (5,1%)	<0,001*
Анемия	1648 (21,3%)	1976 (22,7%)	558 (28,0%)	588 (21,1%)	502 (19,6%)	<0,001*

Примечание: *различия показателей статистически значимы — $p < 0,05$ (при попарных сравнениях статистически значимые различия между всеми 3 группами); данные представлены в виде M [Q1; Q3], n (%).

АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КТ — компьютерная томография; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — сатурация.

Таблица 2. Сравнительный анализ индекса массы тела при отсутствии или наличии показателя тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

Показатели	Отсутствие признака, Ме [Q1; Q3], кг/м ²	Наличие признака, Ме [Q1; Q3], кг/м ²	P
Острое повреждение почек	27,8 [24,8; 31,6]	29,6 [25,1; 33,5]	0,018
«Цитокиновый шторм»	27,5 [24,4; 31,2]	28,7 [25,6; 32,8]	<0,001
Уровень С-реактивного белка в сыворотке крови более 100 мг/л	27,7 [24,7; 31,7]	28,7 [25,5; 32,7]	<0,001
Потребность в проведении таргетной терапии	27,7 [24,7; 31,3]	29,7 [26,3; 34,2]	<0,001

РЕЗУЛЬТАТЫ

Течение госпитального периода. Увеличение значения ИМТ было достоверно ассоциировано с более тяжелым течением НКИ в виде формирования у пациентов острого повреждения почек (ОПП), развития «цитокинового шторма», увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови более 100 мг/л и потребности в проведении таргетной терапии (табл. 2).

Также наблюдалась тенденция к наличию более высокой температуры тела у больных в остром инфекционном процессе с большим значением ИМТ. Так, фебрильная лихорадка более 38,5°C чаще регистрировалась у лиц с ИМТ выше 28 кг/м² (рис. 1).

В ходе исследования было выявлено, что ИМТ у больных НКИ, имеющих среди сопутствующих заболеваний ХБП, был достоверно выше, чем у пациентов, не имеющих патологии почек (28,6 кг/м² против 27,7 кг/м² соответственно, p=0,001) (рис. 2). При этом у пациентов, имеющих

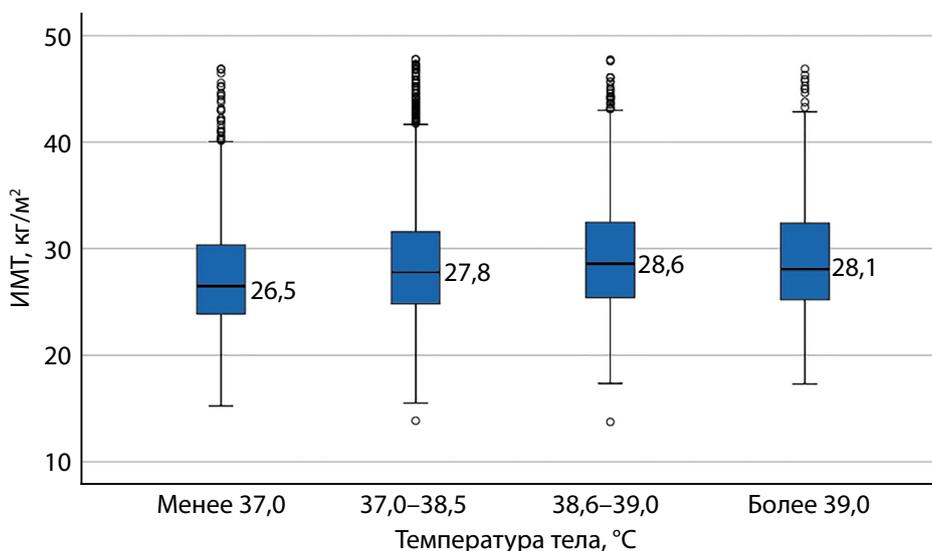


Рисунок 1. Показатель ИМТ у больных COVID-19 с различной температурой тела в остром инфекционном периоде. Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

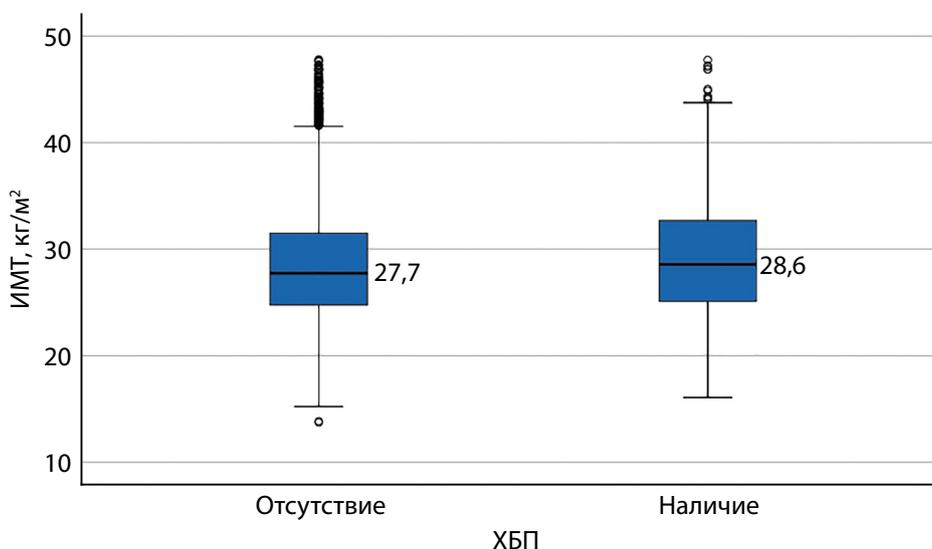


Рисунок 2. Показатель ИМТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия ХБП в анамнезе. Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 3. Значения индекса массы тела у пациентов с хронической болезнью почек и новой коронавирусной инфекцией

Стадия хронической болезни почек	Индекс массы тела, Me [Q1; Q3], кг/м ²	P
Стадия 1 (pСКФ более 90 мл/мин/1,73 м ²)	27,7 [24,7; 31,3]	P _{общ} <0,001 P ₅₁ =0,17
Стадия 2 (pСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²)	28,3 [25,1; 32,0]	P ₅₂ =0,02 P ₅₄ =0,07 P _{53B} =0,02
Стадия 3A (pСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	28,5 [25,2; 33,1]	P _{53A} =0,008 P ₁₂ <0,001 P ₁₄ =0,25
Стадия 3B (pСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ²)	28,8 [25,1; 33,3]	P _{13B} =0,02 P _{13A} <0,001 P ₂₄ =0,94
Стадия 4 (pСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	28,7 [25,0; 33,0]	P _{23B} =0,46 P _{43B} =0,72 P _{43A} =0,67
Стадия 5 (pСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м ²)	26,9 [24,8; 29,7]	P _{3B3A} =0,96

Примечание. pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

ХБП, наблюдалась тенденция к увеличению средних показателей ИМТ со стадии 1 (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) более 90 мл/мин/1,73 м²) до стадии 3B (pСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). Интересно, что с дальнейшим нарастанием тяжести патологии почек наблюдалось постепенное снижение показателей ИМТ (табл. 3).

У больных COVID-19 ожирение часто сочеталось с наличием миокардита (49,2% (n=32) против 34,5% (n=2611) пациентов с ожирением без его развития, p=0,013). Кроме того, ИМТ≥30 кг/м² увеличивал шансы формирования миокардита в 1,84 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–3,00). Среди пациентов, которым проводилась таргетная терапия, 47,3% (n=113) имели ожирение, в то время как среди пациентов без антицитокиновой терапии доля пациентов с ИМТ более

30 кг/м² составила 34,0% (n=2553), p<0,001. Таким образом, шансы получения пациентами с ожирением антицитокиновой терапии для лечения НКИ увеличивались в 1,7 раза (95% ДИ 1,30–2,30).

Наличие ожирения повышало летальность среди больных, находящихся на стационарном лечении COVID-19.

При морбидном ожирении шанс летального исхода во время острого периода НКИ увеличивался в 1,78 раза (95% ДИ 1,13–2,70) (рис. 3). При избыточной массе тела (отношение шансов (ОШ) 1,3; 95% ДИ 0,60–1,00), ожирении 1-й степени (ОШ=1,04; 95% ДИ 0,80–1,40), ожирении 2-й степени (ОШ=1,38; 95% ДИ 0,98–1,90) наблюдалась прямая зависимость увеличения шанса смерти от значения ИМТ при отсутствии статистической значимости.

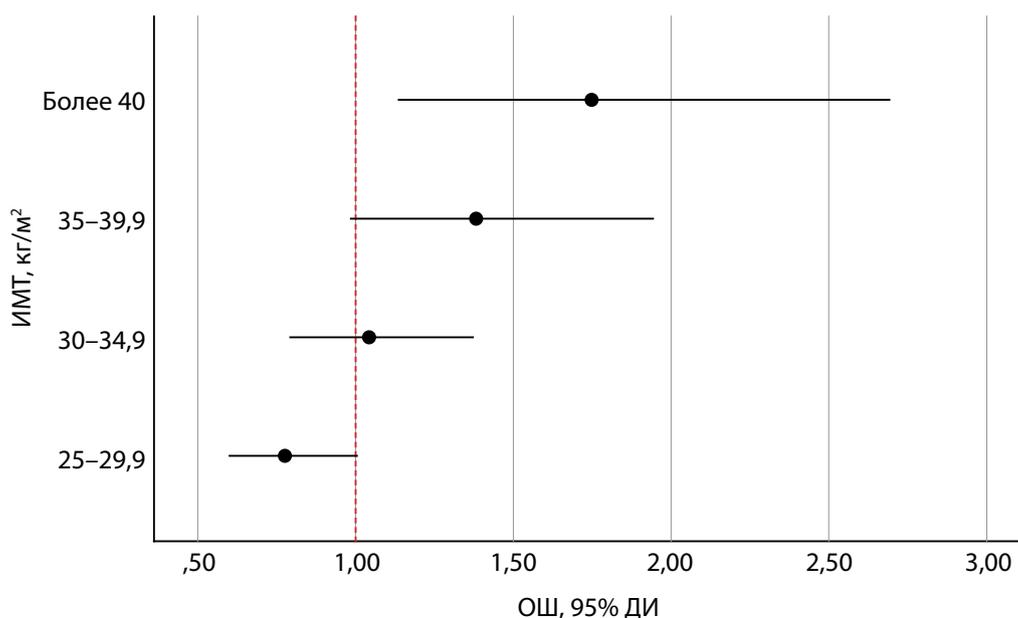


Рисунок 3. Шанс летального исхода у пациентов с НКИ в зависимости от показателей ИМТ в остром инфекционном периоде SARS-CoV-2.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Течение постковидного периода. После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у части пациентов отмечались жалобы на общую слабость, одышку, повышение артериального давления, чувство сердцебиения, кашель, болевой синдром в области грудной клетки, потерю обоняния и/или вкуса, миалгии, диарею, артралгии, отеки нижних конечностей. Было определено, что ИМТ более 30 кг/м² был ассоциирован с увеличением шансов наличия на момент обзона вышеперечисленных жалоб в 1,69 раза через 3 мес (95% ДИ 1,41–2,02), в 1,40 раза (95% ДИ 1,15–1,70) через 6 мес и в 1,43 раза (95% ДИ 1,14–1,80) через 12 мес после реконвалесценции по COVID-19 ($p < 0,001$ для всех временных интервалов) (табл. 4).

Пациенты, у которых в течение 6 мес после реконвалесценции дебютировали хронические заболева-

ния, отсутствующие до инфицирования SARS-CoV-2 (АГ, СД 1 и 2 типов, ИБС, ФП, БА, ХСН, острый инфаркт миокарда (ИМ), ХБП, острое нарушение мозгового кровообращения, артрит, онкологическое заболевание), чаще имели ожирение ($p < 0,001$) (табл. 5).

При анализе умерших и выживших пациентов в постковидном периоде было выявлено, что возрастной фактор у лиц с избыточным весом играл важную роль. Так у пациентов старше 60 лет наличие ожирения увеличивало шанс летального исхода в 2,23 раза (95% ДИ 1,05–4,72), в то время как для больных с ИМТ более 30 кг/м² младше 60 лет риск неблагоприятного исхода не увеличивался. Интересно, что пациенты с резко сниженным ИМТ < 18,5 кг/м² погибали гораздо чаще, что требует дополнительного изучения (табл. 6).

Таблица 4. Взаимосвязи наличия/отсутствия ожирения с наличием/отсутствием жалоб в постковидном периоде

Период наблюдения	Показатель	Отсутствие жалоб, абс. (%)	Наличие жалоб, абс. (%)	$P_{(общ)}$	ОШ (95% ДИ)	$P_{(ош)}$
3 мес	ИМТ < 30 кг/м ²	759 (75,1)	916 (64,1)	<0,001	1	<0,001
	ИМТ > 30 кг/м ²	252 (24,9)	513 (35,9)		1,69 (1,41–2,02)	
6 мес	ИМТ < 30 кг/м ²	654 (72,5)	681 (65,3)	<0,001	1	<0,001
	ИМТ > 30 кг/м ²	248 (27,5)	382 (34,7)		1,40 (1,15–1,70)	
12 мес	ИМТ < 30 кг/м ²	575 (71,5)	361 (63,7)	<0,001	1	<0,001
	ИМТ > 30 кг/м ²	229 (28,5)	206 (36,3)		1,43 (1,14–1,80)	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Сравнительный анализ пациентов с «новыми заболеваниями» и без них, наблюдение 6 мес после реконвалесценции по COVID-19 (n=2256)

Параметр	Пациенты без «новых» заболеваний, n=1959	Пациенты с «новыми» заболеваниями, n=297	U-test t-test p-value
Мужчины, %	44,97	42,42	0,410
Возраст, годы, M±σ	54,4±14,75	56,14±11,26	0,050
Ожирение, %	26,39	36,7	<0,001
Ожирение < 60 лет, %	14,8	25,34	<0,001

Таблица 6. Сравнительный анализ умерших и выживших пациентов в течение 3 мес после реконвалесценции по SARS-CoV-2

Параметр	Умершие пациенты, n=41	Выжившие пациенты, n=2144	p	ОШ (95% ДИ)
Мужчины, %	36,5	45,2	0,272	0,70 (0,36–1,32)
Ожирение, ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	24,3	27,8	0,629	0,83 (0,40–1,72)
Ожирение ≥ 60 лет, %	21,9	11,2	0,032	2,23 (1,05–4,72)
Ожирение < 60 лет, %	2,4	16,5	0,015	0,12 (0,01–0,91)
ИМТ < 18,5 кг/м ² , %	8,3	0,5	<0,001	17,03 (3,47–83,41)
ИМТ ≥ 40 кг/м ² , %	4,1	3,1	0,772	1,34 (0,17–10,16)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты многих исследований демонстрируют увеличение частоты встречаемости ожирения у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2: по данным регистра в США — 41,7% больных [14], в испанском регистре — 21,2% больных [15], в российском регистре ТАРГЕТ-ВИП — 35,2% больных [16]. По результатам метаанализа 54 исследований распространенность ожирения у лиц с COVID-19 составляла 33% [17]. В более ранних публикациях, освещающих анализ регистра АКТИВ, распространенность ожирения была оценена в 35,5% пациентов [6, 18]. При этом у больных, которым потребовалась госпитализация в стационар, ожирение встречалось чаще, чем у пациентов, проходящих амбулаторное лечение (38,1% против 24,8% соответственно, $p < 0,001$). Более того, ожирение в сочетании с АГ (ОШ=1,66; 95% ДИ 1,26–2,17; $p < 0,001$), с АГ и СД (ОШ=2,17; 95% ДИ 1,53–3,08; $p < 0,001$), с АГ и ИБС (ОШ=2,42; 95% ДИ 1,68–3,48; $p < 0,001$), с АГ, ИБС и ХСН (ОШ=3,86; 95% ДИ 2,57–5,80; $p < 0,001$) приводило к увеличению вероятности летального исхода в остром периоде НКИ на госпитальном этапе [6].

В настоящем субанализе было установлено, что избыточная масса тела и ожирение ухудшали течение НКИ. Фебрильная лихорадка более 38,5°C, ОПП, «цитокиновый шторм», значимое увеличение уровня СРБ в сыворотке крови и потребность в проведении таргетной терапии наблюдались у пациентов с большим ИМТ, соответствующим избыточной массе тела. Более того, выявлено, что морбидное ожирение значимо повышало шанс летального исхода (ОШ=1,78; 95% ДИ 1,13–2,70) во время острого инфекционного периода и в постковидном периоде у пациентов старше 60 лет (ОШ=2,23; 95% ДИ 1,05–4,72). Наблюдения во всем мире показали, что 70–90% пациентов с НКИ, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу дыхательной недостаточности, имеют избыточный вес [9, 18]. Существуют данные, которые подтверждают увеличение риска госпитализаций в целом, перевода в отделение интенсивной терапии, необходимости в проведении инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) и неблагоприятных исходов у пациентов с избыточной массой тела [19, 20]. Голландское исследование показало, что 90% пациентов с дыхательной недостаточностью на фоне инфицирования SARS-CoV-2 имели ИМТ выше 25 кг/м² и средний ИМТ 30 кг/м². Наряду с этим было выявлено наличие взаимосвязи между тяжестью заболевания и увеличением ИМТ [21]. Simonnet A. и соавт. [9] установили, что доля пациентов с COVID-19, которым требовалось проведение ИВЛ, нарастала прямо пропорционально ИМТ. В международном многоцентровом исследовании пациентов, госпитализированных с COVID-19, избыточный вес в целом был связан с повышенной потребностью в респираторной поддержке [22]. Крупный метаанализ с участием 3 140 413 пациентов из 167 исследований продемонстрировал, что ожирение было ассоциировано с тяжелым течением НКИ (отношение рисков (ОР)=1,52; 95% ДИ 1,41–1,63; $p < 0,001$) и смертностью (ОР=1,09; 95% ДИ 1,02–1,16; $p = 0,006$) [23]. Lighter J. и соавт. обнаружили, что пациенты в возрасте менее 60 лет с ИМТ 30–34 кг/м² имели повышенный шанс госпитализации в отделение неотложной помощи (ОШ=2,00; 95% ДИ 1,60–2,60; $p < 0,0001$) и в палату интенсивной тера-

пии (ОШ=1,80; 95% ДИ 1,20–2,70; $p = 0,006$) по сравнению с лицами, имеющими ИМТ менее 30 кг/м². Более того, шанс описанных событий был выше у пациентов, имеющих ИМТ не менее 35 кг/м² (ОШ=2,20; 95% ДИ 1,70–2,90; $p < 0,0001$ для госпитализации в отделение неотложной помощи и ОШ=3,60; 95% ДИ 2,50–5,30; $p < 0,0001$ для перевода в палату интенсивной терапии) [24]. В метаанализе, включившем 41 исследование, было выявлено, что лица с ожирением с большей вероятностью имели положительные результаты теста на SARS-CoV-2 (ОШ=1,50; 95% ДИ 1,37–1,63), в то время как пациенты с COVID-19 и ожирением чаще нуждались в стационарном лечении (ОШ=1,54; 95% ДИ 1,33–1,78), в переводе в отделение интенсивной терапии (ОШ=1,48; 95% ДИ 1,31–1,65) и имели большую вероятность летального исхода (ОШ=1,14; 95% ДИ 1,04–1,26) [25].

Soeroto A. и соавт. [26] сообщили, что пациенты с более высоким ИМТ подвергались повышенному риску развития неблагоприятных исходов, определяемых как смерть, перевод в отделение интенсивной терапии, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелое течение COVID-19, потребность в госпитализации и проведении ИВЛ. Cai Z. и соавт. [27] опубликовали результаты метаанализа, в котором было показано, что пациенты с ожирением имеют более высокий риск госпитализации, перевода в отделение интенсивной терапии и проведения ИВЛ. В исследовании Hendren N. и соавт. сообщается о том, что ожирение ассоциировалось с риском внутрибольничной смерти или потребности в ИВЛ [28]. В метаанализе 54 исследований было установлено, что наличие ожирения у пациентов с НКИ являлось значительным ФР госпитализации, потребности в проведении ИВЛ, перевода в отделение интенсивной терапии и летального исхода [16]. Таким образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными литературы, которые демонстрируют взаимосвязи повышения ИМТ с более тяжелым течением острого периода НКИ и неблагоприятными исходами [29, 30].

Имеется множество данных, подтверждающих неблагоприятное влияние НКИ на функцию почек, в том числе на повышение частоты ОПП у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [31, 32]. Поражение почек при НКИ является многофакторным процессом. Во-первых, SARS-CoV-2 может оказывать прямое воздействие на паренхиму органа посредством активации ангиотензинпревращающего фермента 2, который является субстратом для проникновения вируса. Во-вторых, развитие гипертонической реакции способно приводить либо к прямому повреждению почек, либо к опосредованному повреждению вследствие сепсиса, шока, гипоксии и рабдомиолиза. В-третьих, микротромбозы во время НКИ являются ФР острой ишемии почек [33]. В свою очередь, ожирение сопровождается увеличением синтеза адипонектина, лептина, провоспалительных цитокинов и других функционально активных молекул, что в совокупности с инсулинорезистентностью также может служить значимым ФР развития патологии почек [34, 35]. Более того, избыток жировой ткани приводит к компрессии почек и повышению внутрипочечного давления [36]. Наличие субклинической ХБП, нарушенный углеводного и липидного обменов, а также ряда других сопутствующих заболеваний увеличивает риск

ОПП у пациентов с ожирением [34, 35]. В проведенном исследовании было выявлено, что избыточная масса тела и ожирение ассоциировались с повышением частоты развития ОПП в острый период НКИ. Также было установлено, что наличие ХБП у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, было связано с более высоким ИМТ, соответствующим избыточной массе тела. Наряду с этим были определены взаимосвязи увеличения ИМТ с выраженностью ХБП с 1 по 3Б стадии. Наличие обратной зависимости с 3Б стадии заболевания требует дальнейшего детального изучения.

Острый миокардит является сложной диагностической проблемой для клиницистов. У пациентов с НКИ его встречаемость составляет 2,4 на 1000 госпитализаций, а частота повреждения сердечной мышцы (определяемое повышением уровня тропонина) варьирует от 19 до 28% [36, 37]. В систематическом обзоре Haussner W. и соавт. сообщается, что около 50–58% пациентов с миокардитом имеют по крайней мере одно из сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ожирение, БА или хроническую обструктивную болезнь легких [38]. Однако в литературе данные по развитию миокардита у пациентов с НКИ являются неоднородными в отношении демографических и клинических проявлений, в том числе по результатам инструментальных и гистологических методов исследования [39]. Данные регистра АКТИВ позволяют говорить о том, что наличие миокардита во время НКИ было чаще ассоциировано с ожирением и с избыточной массой тела, чем с нормальной массой тела. Исходя из вышесказанного, результаты, полученные в ходе выполнения настоящего субанализа, согласуются с данными литературы о негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на поражение почек и сердечной мышцы в остром периоде SARS-CoV-2.

Актуальным вопросом представляется изучение течения последствий COVID-19 в виде постковидного периода или long-COVID. Elkan M. и соавт. сообщили о том, что пациенты после реконвалесценции по SARS-CoV-2 и выписки из стационара имели целый ряд симптомов и ощущали ухудшение состояния здоровья в течение нескольких месяцев. Наиболее часто отмечались жалобы на общую слабость и утомляемость, миалгии, одышку. При этом как минимум один симптом наблюдался у 57% пациентов, а два и более — у 34% пациентов [40]. В обзоре Nittas V. и соавт. [41] было показано, что пациенты после выздоровления чаще всего страдали от усталости, одышки, нарушений обоняния, головной боли, болевого синдрома в области грудной клетки, потери памяти и нарушений сна. В настоящем субанализе и в более ранних публикациях по данным анализа регистра АКТИВ было показано, что через 6 мес после реконвалесценции по НКИ наличие ожирения в любом возрасте (36,7% против 26,39%, $p < 0,001$) было ассоциировано с дебютом «новых» хронических заболеваний (АГ, СД 1 и 2 типа, ИБС, ФП, артрит, инсульт, БА, онкологическое заболевание, ХСН, ИМ, ХБП). После перенесенной инфекции SARS-CoV-2 у части пациентов отмечались жалобы на общую слабость, одышку, повышение артериального давления, чувство сердцебиения, кашель, болевой синдром в области грудной клетки, потерю обоняния и/или вкуса, миалгии, диарею, артралгии, отеки нижних конечностей. ИМТ более 30 кг/м² был ассоциирован с увеличением

шансов наличия на момент телефонного обзвона вышеперечисленных жалоб. В течение 3 мес постковидного периода наличие ожирения у лиц старше 60 лет приводило к увеличению шанса летального исхода (ОШ=2,23; 95% ДИ 1,05–4,72; $p=0,032$). Интересно, что у пациентов с ИМТ < 18,5 кг/м² также отмечалось значимое увеличение вероятности неблагоприятного исхода (ОШ=17,03; 95% ДИ 3,47–83,41; $p < 0,001$) [10], что также требует дальнейшего изучения. В исследовании Günster C. и соавт. [42], включавшем 8679 пациентов из Германии, было показано, что ИМТ ≥ 40 кг/м² являлся одним из ФР смертности от всех причин в течение 180 сут после реконвалесценции (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,33–3,05; $p < 0,01$). Таким образом, результаты проведенного исследования схожи с данными литературы как с точки зрения наличия клинических проявлений у пациентов после реконвалесценции по НКИ, так и роли избыточной массы тела и ожирения в их сохранении и увеличении вероятности неблагоприятного исхода.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

АКТИВ и АКТИВ 2 являются регистрами реальной клинической практики. Данные для некоторых переменных вводились по принципу «если известно» и не были обязательны для заполнения. В связи с этим существует некоторая потеря данных на этапе их ввода врачами-исследователями, и точность информации, полученной при телефонном разговоре, может быть ограничена. Для параметров, используемых в субанализе, доля заполнения составила 68%. Количество наблюдений позволяет сделать выводы из полученных результатов. Также регистры заполнялись на разных этапах изменения федеральных клинических рекомендаций по ведению пациентов с НКИ (изменения касались в основном вопросов терапии пациентов). Необходимо учесть, что в начале пандемии (весна и лето 2020 г.) фактическое количество госпитализаций по причине инфицирования SARS-CoV-2 было выше, чем необходимое по прямым медицинским показаниям, ввиду недостаточного количества информации о данной патологии, в связи с чем можно считать, что в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение — патология, которая способна приводить к нарушению функции дыхания и увеличивать риск возникновения инфекционных заболеваний. Жировая ткань имеет важное значение в патогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Наличие избыточной массы тела и/или ожирения является значимым ФР тяжелого течения НКИ, поражения органов сердечно-сосудистой системы и почек. Более того, у лиц с избыточной массой тела, ожирением 1 и 2 степеней наблюдается тенденция к повышению шанса летального исхода как в острой стадии, так и в постковидном периоде, в то время как для морбидного ожирения данные связи статистически значимы. Нормализация массы тела является стратегической задачей современной медицины и может играть важную роль в профилактике патологии органов дыхания, неблагоприятного течения и осложнений НКИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: концепция статьи, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание, проверка и утверждение текста статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311-325. [Dedov I, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-325. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>. rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Racion.pdf [Интернет]. Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения (2018 г.). Статистические таблицы; Российская Федерация. [gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html [Internet]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Vyborochnoe nablyudenie racionalnogo pitaniya naseleniya (2018 g.). Statisticheskie tablicy; Rossijskaya Federaciya (in Russ.)]. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Racion.pdf>. Ссылка активна на 30.08.2022.
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
3. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755-767. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>.
4. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e84-e86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059>
5. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — №1. — С. 32-47. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIVE SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(1):32-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №4. — С. 4470. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIVE SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
7. Zupo R, Castellana F, Sardone R, et al. Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7073. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197073>
8. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
9. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №10. — С. 4708. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIVE SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>
10. Favre G, Legueult K, Pradier C, et al. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. *Metabolism*. 2021;115:154440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154440>
11. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2). // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №3. — С. 4358. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIVE) and the register "Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak" (ACTIVE 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4358. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4358>
12. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): методология и дизайн // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — №11. — С. 35-37. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International registry "Analysis of the dynamics of Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2 (active SARS-CoV-2)": methodology and design. *Kardiologiya*. 2020;60(11):35-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/kardio.11.n1398>
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
14. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clínica Española*. 2020;220(8):480-494. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>
15. Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП) // *Профилактическая медицина*. — 2020. — Т. 23. — №8. — С. 6-13. [Drapkina OM, Karpov OE, Loukyanov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(8):6-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed2020230816>
16. Raesi T, Mozaffari H, Sepehri N, et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2022;27(3):893-911. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01269-3>

18. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О., и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — №9 — С. 20-32. [Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1680>
19. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113(8):154378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
20. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):655-659. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>
21. van der Voort PHJ, Moser J, Zandstra DF, et al. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue. *Heliyon*. 2020;6(8):e04696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04696>
22. Longmore DK, Miller JE, Bekkering S, et al. International BMI-COVID consortium. Diabetes and overweight/obesity are independent, nonadditive risk factors for in-hospital severity of COVID-19: An International, Multicenter Retrospective Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1281-1290. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-2676>
23. Singh R, Rathore SS, Khan H, et al. Association of obesity with COVID-19 severity and mortality: An updated systemic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(8):154378. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>
24. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-897. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
25. Yang J, Tian C, Chen Y, et al. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(5):2662-2674. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26677>
26. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1897-1904. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>
27. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1505. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11546-6>
28. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, et al. Association of body mass index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 cardiovascular disease registry. *Circulation*. 2021;143(2):135-144. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936>
29. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism*. 2020;111(8):154319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154319>
30. Monteiro AC, Suri R, Emeruwa IO, et al. Obesity and smoking as risk factors for invasive mechanical ventilation in COVID-19: A retrospective, observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0238552. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238552>
31. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>
32. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, et al; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1380-1383. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
33. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, et al. COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2176. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
34. Rhee CM, Ahmadi SF, Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: A review of the current literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(3):208-216. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000212>
35. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Kidney Int*. 2017;91(2):260-262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.019>
36. Soto GJ, Frank AJ, Christiani DC, Gong MN. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2601-2608. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182591ed9>
37. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123-1139. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817>
38. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):251-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>
39. Haussner W, DeRosa AP, Haussner D, et al. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2022;51(2):150-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.001>
40. Elkan M, Dvir A, Zaidenstein R, et al. Patient-reported outcome measures after hospitalization during the COVID-19 pandemic: A survey among COVID-19 and non-COVID-19 Patients. *Int J Gen Med*. 2021;14(2):4829-4836. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S323316>
41. Nittas V, Gao M, West EA, et al. Long COVID through a public health lens: An umbrella review. *Public Health Rev*. 2022;43(2):4829-4836. doi: <https://doi.org/10.3389/phrs.2022.1604501>
42. Günster C, Busse R, Spoden M, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255427. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>

Рукопись получена: 30.08.2022. Одобрена к публикации: 05.11.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Арутюнов Александр Григорьевич**, д.м.н., профессор [Alexander G. Arutyunov, MD, PhD, Professor]; адрес: 115162, Россия, Москва, Милютинский переулок, д. 18а [address: 115162, Russia, Moscow, Milyutinsky pereulok, 18a]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-3549>; e-mail: agarutyunov@mail.ru

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор [Ekaterina I. Tarlovskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9659-7010>; e-mail: etarlovskaya@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Батлук Татьяна Ивановна, к.м.н. [Tatiana I. Batluk, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-2321>; e-mail: tbatluk@euat.ru

Башкинов Роман Андреевич [Roman A. Bashkinov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>; e-mail: rbashkinov@euat.ru

- Арутюнов Григорий Павлович**, д.м.н., профессор [Gregory P. Arutyunov, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; e-mail: arut@ossn.ru
- Беленков Юрий Никитич**, д.м.н. [Yuri N. Belenkov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>;
e-mail: ynbelenkov@gmail.com
- Конради Александра Олеговна**, д.м.н., профессор [Alexandra O. Konradi, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>; e-mail: konradi@almazovcentre.ru
- Лопатин Юрий Михайлович**, д.м.н., профессор [Yury M. Lopatin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1943-1137>; e-mail: prof_lopatin@mail.ru
- Ребров Андрей Петрович**, д.м.н., профессор [Andrey P. Rebrov, PhD, MD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>; e-mail: andreyrebrov@yandex.ru
- Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор [Sergey N. Tereshchenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9234-6129>; e-mail: stereschenko@yandex.ru
- Чесникова Анна Ивановна**, д.м.н., профессор [Anna I. Chesnikova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>; e-mail: rostov-ossn@yandex.ru
- Айрапетян Гамлет Григорьевич**, д.м.н., профессор [Hamlet G. Hayrapetyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8764-5623>; e-mail: Cardioerebouni@yahoo.com
- Бабин Александр Павлович**, д.м.н., доцент [Aleksandr P. Babin, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: alexababin@rambler.ru
- Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор [Igor G. Bakulin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; e-mail: igbakulin@yandex.ru
- Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., профессор [Natalia V. Bakulina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>; e-mail: nv_bakulina@mail.ru
- Балыкова Лариса Александровна**, д.м.н., профессор [Larisa A. Balykova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>; e-mail: larisabalykova@yandex.ru
- Благонравова Анна Сергеевна**, д.м.н., доцент [Anna S. Blagonravova, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>; e-mail: a.blagonravova@mail.ru
- Болдина Марина Викторовна**, к.м.н. [Marina V. Boldina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>;
e-mail: mari.boldina@mail.ru
- Бутомо Мария Игоревна** [Maria I. Butomo]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2506-0862>; e-mail: mbutomo@mail.ru
- Вайсберг Александра Рудольфовна**, к.м.н. [Alexandra R. Vaisberg, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3658-5330>;
e-mail: a2912v@mail.ru
- Галявич Альберт Сарварович**, д.м.н., профессор [Albert S. Galyavich, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>; e-mail: agalyavich@mail.ru
- Гомонова Вероника Валерьевна** [Veronika V. Gomonova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-9896>;
e-mail: veronika.gomonova@szgmu.ru
- Григорьева Наталья Юрьевна**, д.м.н., доцент [Natalia Yu. Grigorieva, MD, PhD, associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6795-7884>; e-mail: grigoreva28@mail.ru
- Губарева Ирина Валерьевна**, д.м.н., доцент [Irina V. Gubareva, MD, PhD, Associated Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1881-024X>; e-mail: irigub@rambler.ru
- Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор [Irina V. Demko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru
- Евзерихина Анжелика Владимировна**, к.м.н. [Angelika V. Evzerikhina, PhD]; e-mail: angelika@ossn.ru
- Жарков Александр Вячеславович**, к.м.н. [Aleksandr V. Zharkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6649-0928>;
e-mail: al.zharkov@bk.ru
- Затейщикова Анна Анатольевна** [Anna A. Zateishchikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2563-6083>;
e-mail: a.zateyshchikova@bk.ru
- Камилова Умида Кабировна**, д.м.н., профессор [Umida K. Kamilova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5104-456X>; e-mail: umida_kamilova@mail.ru
- Ким Зульфия Фаритовна**, к.м.н., доцент [Zulfiya F. Kim, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4240-3329>; e-mail: profz@yandex.ru
- Кузнецова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., доцент [Tatiana Yu. Kuznetsova, MD, PhD, Associated Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6654-1382>; e-mail: eme@karelia.ru
- Куликов Александр Николаевич** [Alexandr N. Kulikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>;
e-mail: ankulikov2005@yandex.ru
- Ларева Наталья Викторовна**, д.м.н., профессор [Natalia V. Lareva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>; e-mail: larevanv@mail.ru
- Макарова Екатерина Вадимовна**, д.м.н., доцент [Ekaterina V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4394-0687>; e-mail: e_makarowa@mail.ru
- Мальчикова Светлана Владимировна**, д.м.н., доцент [Svetlana V. Malchikova, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-9457>; e-mail: malchikova@list.ru
- Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор [Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>; e-mail: nedogodasv@mail.ru

- Петрова Марина Михайловна**, д.м.н., профессор [Marina M. Petrova, MD, PhD, Professor];
ORCID: 0000-0002-8493-0058; e-mail: stk99@yandex.ru
- Починка Илья Григорьевич**, д.м.н. [Ilya G. Pochinka, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>;
e-mail: pochinka4@yandex.ru
- Протасов Константин Викторович**, д.м.н., профессор [Konstantin V. Protasov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6516-3180>; e-mail: protasov_k@rambler.ru
- Проценко Денис Николаевич**, к.м.н. [Denis N. Protsenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>;
e-mail: drprotsenko@me.com
- Рузанов Дмитрий Юрьевич**, к.м.н., доцент [Dmitry Yu. Ruzanov, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5291-4937>; e-mail: druzanov@mail.ru
- Сайганов Сергей Анатольевич**, д.м.н., профессор [Sergey A. Sayganov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-2734>; e-mail: ssayganov@gmail.com
- Сарыбаев Акпай Шогаибович**, д.м.н., профессор [Akpay Sh. Sarybaev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>; e-mail: ak_sar777@mail.ru
- Селезнева Наталья Михайловна**, к.м.н. [Natalia M. Selezneva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3004-2063>;
e-mail: nata_rm@mail.ru
- Сугралиев Ахметжан Бегалиевич**, к.м.н., доцент [Akhmetzhan B. Sugraliev, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8255-4159>; e-mail: Asugraliyev@gmail.com
- Фомин Игорь Владимирович**, д.м.н., доцент [Igor V. Fomin, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-5279>; e-mail: fomin-i@yandex.ru
- Хлынова Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор [Olga V. Khlynova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>; e-mail: olgakhlynova@mail.ru
- Чижова Ольга Юрьевна**, д.м.н. [Olga Yu. Chizhova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-7654>;
e-mail: Ochizhova@gmail.com
- Шапошник Игорь Иосифович**, д.м.н., профессор [Igor I. Shaposhnik, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-7730>; e-mail: shaposhnik@yandex.ru
- Щукарев Дмитрий Андреевич** [Dmitry A. Sh'ukarev]; e-mail: Polkovnik1979@mail.ru
- Абдрахманова Айгуль Каметовна**, к.м.н. [Aygul K. Abdrakhmanova, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6332-9503>; e-mail: a.kamet@mail.ru
- Аветисян Сусанна Араевна** [Susanna A. Avetisyan]; e-mail: Susanna.avetisyan.94@gmail.com
- Авоян Оганнес Гагикович** [Hovhannes G. Avoyan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-7255>;
e-mail: drhovhannes@gmail.com
- Азарян Карине Кареновна** [Karine K. Azarian]; e-mail: karina7493@mail.ru
- Аймаханова Галия Тургаевна**, к.м.н. [Galiya T. Aimakhanova, PhD]; e-mail: aigalka@mail.ru
- Айыпова Динара Аалыевна** [Dinara A. Ayipova]; e-mail: dinaralievna@gmail.com
- Акунов Алмазбек Чоробаевич**, к.м.н. [Almazbek Ch. Akunov]; e-mail: akunov_almaz@mail.ru
- Алиева Марианна Камаловна** [Marianna K. Alieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0763-6111>;
e-mail: diezirrhose@gmail.com
- Алмухамбедова Асель Растамовна** [Asel R. Almukhambedova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2887-6453>;
e-mail: iamasol@mail.ru
- Апаркина Алена Васильевна**, к.м.н. [Alyona V. Aparkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>;
e-mail: alena437539@yandex.ru
- Арусланова Ольга Раифовна**, к.м.н. [Olga R. Aruslanova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6974-2614>;
e-mail: cardiolya@mail.ru
- Ашина Екатерина Юрьевна** [Ekaterina Yu. Ashina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7460-2747>;
e-mail: ashina.ekaterina@mail.ru
- Бадина Ольга Юрьевна** [Olga Yu. Badina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-8088>; e-mail: Badinaolga@yandex.ru
- Барышева Ольга Юрьевна**, д.м.н., доцент [Olga Yu. Barysheva, MD, PhD, Associated Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>; e-mail: hosptherapy@mail.ru
- Батчаева Алина Султановна** [Alina S. Batchayeva]; e-mail: empire.al@mail.ru
- Битиева Анна Мурмановна** [Anna M. Bitieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5383-2367>;
e-mail: Anna.Bitieva@szgmu.ru
- Бихтеев Исмаил Усманович** [Ismail U. Bikhteyev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-3549>;
e-mail: mr.izmail@mail.ru
- Бородулина Наталья Анатольевна** [Nataliya A. Borodulina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-5772>;
e-mail: borodulinanataliya@mail.ru
- Брагин Максим Витальевич** [Maksim V. Bragin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2308-4887>;
e-mail: bragin.max2013@yandex.ru
- Бражник Виктория Алексеевна** [Viktoria A. Brazhnik]; e-mail: vabrazhnik@bk.ru
- Буду Анжела Михайловна** [Angela M. Budu]; e-mail: angela.buduu@gmail.com
- Быкова Галина Александровна**, к.м.н. [Galina A. Bykova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>;
e-mail: vahrushevbl_@mail.ru

- Вагапова Кристина Ринатовна** [Kristina R. Vagapova]; e-mail: kr.vagapova@mail.ru
- Варламова Дарина Дмитриевна** [Darina D. Varlamova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4015-5109>; e-mail: darinavrlm@gmail.com
- Везикова Наталья Николаевна**, д.м.н., профессор [Natalia N. Vezikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8901-3363>; e-mail: vezikov23@mail.ru
- Вербицкая Елена Александровна** [Elena A. Verbitskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5710-7082>; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru
- Вилкова Ольга Евгеньевна**, к.м.н. [Olga E. Vilkova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1129-7511>; e-mail: vilkann@yandex.ru
- Винникова Елена Александровна** [Elena A. Vinnikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5948-1561>; e-mail: lena.vinnikova43@gmail.com
- Вустина Вера Витальевна**, к.м.н. [Vera V. Vustina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1466-285X>; e-mail: vustina_vera@mail.ru
- Галова Елена Анатольевна**, к.м.н. [Elena A. Galova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-2933>; e-mail: Galova75@mail.ru
- Генкель Вадим Викторович**, к.м.н. [Vadim V. Genkel, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5902-3803>; e-mail: henkel-07@mail.ru
- Гиллер Дмитрий Борисович** [Dmitry B. Giller]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1946-5193>; e-mail: giller_d_b@staff.sechenov.ru
- Горшенина Елена Ивановна**, к.м.н. [Elena I. Gorshenina, PhD]; e-mail: Lena.medfak@yandex.ru
- Григорьева Елена Вячеславовна**, к.м.н. [Elena V. Grigorieva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>; e-mail: lek133@yandex.ru
- Губарева Екатерина Юрьевна**, к.м.н. [Ekaterina Yu. Gubareva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6824-3963>; e-mail: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com
- Дабылова Гаухар Муфтуллаевна** [Gaukhar M. Dabylova]; e-mail: Goha.doc@mail.ru
- Демченко Анастасия Игоревна** [Anastasiya I. Demchenko]; e-mail: nastya.demchenko5741@mail.ru
- Долгих Олег Юрьевич**, к.м.н. [Oleg Yu. Dolgikh, PhD]; e-mail: helpass@yandex.ru
- Дуйшобаев Мелис Ыдырысович** [Melis Y. Duyshobayev]; e-mail: duishobaev_melis@mail.ru
- Евдокимов Дмитрий Сергеевич** [Dmitry S. Evdokimov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>; e-mail: kasabian244@gmail.com
- Егорова Ксения Евгеньевна** [Ksenia E. Egorova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-3906>; e-mail: egorovake@mail.ru
- Ермилова Анастасия Николаевна** [Anastasiya N. Ermilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5704-697X>; e-mail: aermilova@euat.ru
- Желдыбаева Алия Ерсайыновна** [Aliya E. Zheldybayeva]; e-mail: aliya-9090@mail.ru
- Заречнова Наталья Владимировна** [Nataliya V. Zarechnova]; e-mail: nvzar@mail.ru
- Зими́на Юлия Дмитриевна** [Yuliya D. Zimina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9027-6884>; e-mail: yulya_tx@mail.ru
- Иванова Светлана Юрьевна** [Svetlana Yu. Ivanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0720-6621>; e-mail: nachmed@gvv-rk.ru
- Иванченко Елена Юрьевна**, к.м.н. [Elena Yu. Ivanchenko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4506-1053>; e-mail: ivanchenkonino15@yandex.ru
- Ильина Мария Валентиновна** [Mariya V. Ilina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2566-1086>; e-mail: mariaalina-96@mail.ru
- Казаковцева Мария Владимировна**, к.м.н. [Mariya V. Kazakovtseva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-3601>; e-mail: masha3306@yandex.ru
- Казымова Елена Владимировна** [Elena V. Kazymova]; e-mail: evkazymova@mail.ru
- Калинина Юлия Сергеевна** [Yuliya S. Kalinina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6037-5857>; e-mail: kalininajuliya-23111981@mail.ru
- Камардина Надежда Александровна** [Nadezhda A. Kamardina]; e-mail: n.camardina@yandex.ru
- Караченова Анастасия Михайловна** [Anastasiya M. Karachenova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1704-490X>; e-mail: b_a_m_2010@mail.ru
- Каретников Игорь Александрович** [Igor A. Karetnikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0922-6925>; e-mail: karetnikov_ia@iokb.ru
- Кароли Нина Анатольевна**, д.м.н. [Nina A. Karoli, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com
- Карсиев Магомед Хайрудинович** [Magomed Kh. Karsiev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0694>; e-mail: magomedkarsiev@gmail.com
- Каскаева Дарья Сергеевна**, к.м.н. [Daria S. Kaskaeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0794-2530>; e-mail: dashakas.ru@mail.ru
- Касымова Карина Фарман кызы** [Karina F. Kasymova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8448-6113>; e-mail: ayaneshiroi@gmail.com
- Керимбекова Жайнагуль Байболсуновна** [Zhainagul B. Kerimbekova]; e-mail: jaz901@mail.ru

- Ким Евгений Сергеевич** [Evgeniy S. Kim]; e-mail: profzh@yandex.ru
- Киселева Нина Валерьевна** [Nina V. Kiseleva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0935-8717>; e-mail: ni.na@bk.ru
- Клименко Дарья Александровна** [Daria A. Klimenko]; e-mail: daxik_klim@mail.ru
- Климова Анастасия Вячеславовна** [Anastasiya V. Klimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-7699>; e-mail: aklimova@euat.ru
- Ковалишена Ольга Васильевна**, д.м.н., доцент [Olga V. Kovalishena, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>; e-mail: kovalishena@mail.ru
- Козлов Сергей Вячеславович** [Sergey V. Kozlov]; e-mail: yesterday95@yandex.ru
- Колмакова Елена Валерьевна**, к.м.н. [Elena V. Kolmakova]; e-mail: evkolmakova@mail.ru
- Колчинская Татьяна Петровна** [Tatyana P. Kolchinskaya]; e-mail: kamelia-74@mail.ru
- Колядич Мария Ильинична**, к.м.н. [Maria I. Koliadich, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0168-1480>; e-mail: volchegorsky@gmail.com
- Кондрякова Ольга Владиславовна** [Olga V. Kondriakova]; ORCID: 0000-0002-4092-6612; e-mail: aickondryakova@yandex.ru
- Коновал Марина Павловна** [Marina P. Konoval]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-6105>; e-mail: Marina.Konoval@szgmu.ru
- Константинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент [Dmitriy Yu. Konstantinov, MD, PhD, Associated Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>; e-mail: dk.samgmu@mail.ru
- Константинова Елена Александровна**, к.м.н. [Elena A. Konstantinova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-0983>; e-mail: e.a.konstantiniva@samsmu.ru
- Кордюкова Вера Алексеевна** [Vera A. Kordukova]; e-mail: ivanovakordukova2373@mail.ru
- Королева Екатерина Вадимовна** [Ekaterina V. Koroleva]; e-mail: katrin.krlv@yandex.ru
- Крапошина Ангелина Юрьевна**, к.м.н., доцент [Angelina Yu. Kraposhina, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; e-mail: angelina-maria@inbox.ru
- Крюкова Тамара Валерьевна** [Tamara V. Kryukova]; e-mail: tk@euat.ru
- Кузнецова Алла Сергеевна**, к.м.н. [Alla S. Kuznetsova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1136-7284>; e-mail: kuzja321@mail.ru
- Кузьмина Татьяна Юрьевна**, к.м.н. [Tatyana Yu. Kuzmina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-6642>; e-mail: tkuzmina_24@mail.ru
- Кузьмичев Кирилл Владимирович** [Kirill V. Kuzmichev]; e-mail: krllkzm@gmail.com
- Кулчороева Чолпон Кулчороевна** [Cholpon K. Kulchoreeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-1994>; e-mail: cholpon105@mail.ru
- Куприна Татьяна Владимировна** [Tatyana V. Kuprina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-7309>; e-mail: tanveselova@yandex.ru
- Куранова Ирина Михайловна** [Irina M. Kouranova]; e-mail: kouranova@mail.ru
- Куренкова Лилия Витальевна** [Liliya V. Kurenkova]; e-mail: Kurenkova.lilia@yandex.ru
- Курчугина Наталья Юрьевна** [Natalia Yu. Kurchugina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-7402>; e-mail: miss.curchugina@yandex.ru
- Кушубакова Надира Асанбековна** [Nadira A. Kushubakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6874-7125>; e-mail: nadira777@mail.ru
- Леванкова Валерия Игоревна** [Valeriya I. Levankova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0788-4449>; e-mail: levanlera@yandex.ru
- Ледяева Алла Александровна** [Alla A. Ledyeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>; e-mail: ledy-alla@yandex.ru
- Лисун Татьяна Валерьевна** [Tatyana V. Lisun]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1616-4750>; e-mail: LisunTV@zdrav.mos.ru
- Лисянская Виктория Евгеньевна** [Victoria E. Lisyanskaya]; e-mail: lisavika108@yandex.ru
- Любавина Наталья Александровна**, к.м.н. [Natalia A. Lyubavina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8914-8268>; e-mail: n.lubavina@yandex.ru
- Магдеева Надежда Анатольевна**, к.м.н. [Nadezhda A. Magdeyeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6397-3542>; e-mail: magnad4@yandex.ru
- Мазалов Константин Викторович** [Konstantin V. Mazalov]; e-mail: kvmaz@mail.ru
- Майсеенко Виктория Игоревна** [Viktoria I. Maiseenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2133-4360>; e-mail: vikamaiseenka@gmail.com
- Макарова Александра Сергеевна** [Aleksandra S. Makarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0486-9657>; e-mail: MakarovaAlexandraS@yandex.ru
- Марипов Абдирашит Маматисакович** [Abdirashit M. Maripov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2175-0241>; e-mail: r.maripov@mail.ru
- Марков Никита Вадимович** [Nikita V. Markov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6992-0169>; e-mail: markovnik1195@gmail.com
- Марусина Анастасия Андреевна** [Anastasiya A. Marusina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5301-5746>; e-mail: marusina.anastasiya@yandex.ru

- Мельников Евгений Сергеевич** [Evgeniy S. Melnikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-6542>;
e-mail: emelnikov@euat.ru
- Метлинская Анна Ивановна** [Anna I. Metlinskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-1425>;
e-mail: shaban_anea@mail.ru
- Моисеенко Никита Борисович** [Nikita B. Moiseenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2072-6370>;
e-mail: nikita00nik00@mail.ru
- Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна** [Fasliniso N. Muradova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2723-8081>;
e-mail: mfazliniso@list.ru
- Мурадян Римма Гагиковна** [Rimma G. Muradyan]; e-mail: r-virgo@yandex.ru
- Мусаелян Шагане Наириевна** [Shagane N. Musaelian]; e-mail: Shahane.musayelyan@gmail.com
- Некаева Екатерина Сергеевна**, [Ekaterina S. Nekaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8511-2276>;
e-mail: katykur@yandex.com
- Никитина Наталья Михайловна**, д.м.н. [Nataliya M. Nikitina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>;
e-mail: nikina02@yandex.ru
- Нифонтов Сергей Евгеньевич** [Sergey E. Nifontov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8857-7992>;
e-mail: sergioni@yandex.ru
- Оболентца Екатерина Юрьевна** [Ekateirna Yu. Obolentseva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3642-0440>;
e-mail: eobolentseva@mail.ru
- Обухова Анна Алексеевна** [Anna A. Obukhova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-9255>;
e-mail: Obukhova_ann@mail.ru
- Огурлиева Бэла Беспановна** [Bela B. Ogurlieva]; e-mail: Bella_ogurlieva@mail.ru
- Одегова Алла Андреевна**, к.м.н. [Alla A. Odegova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9691-6969>;
e-mail: all.odegova@yandex.ru
- Омарова Юлия Васильевна** [Yuliya V. Omarova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0942-6070>;
e-mail: sailor94mihailova@yandex.ru
- Омурзакова Назгуль Атабековна**, к.м.н. [Nazgul A. Omurzakova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-9706>;
e-mail: omurzakova.nazgul@gmail.com
- Оспанова Шынар Оралбаевна** [Shynar O. Ospanova]; e-mail: shynar_oralbayevna@mail.ru
- Павлова Виктория Александровна** [Victoria A. Pavlova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8479-0331>;
e-mail: ilingina@mail.ru
- Пахомова Екатерина Владимировна** [Ekaterina V. Pahomova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-4626>;
e-mail: katrina15vladimirovna@mail.ru
- Петров Ливиу Дмитриевич** [Liviu D. Petrov]; e-mail: liviu.petrov.60@mail.ru
- Пластинина Светлана Сергеевна**, к.м.н. [Svetlana S. Platinina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0534-5986>;
e-mail: platininaswetlana@yandex.ru
- Платонов Дмитрий Александрович** [Dmitry A. Platonov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3011-0385>;
e-mail: Mr.daplat@mail.ru
- Погребецкая Вера Алексеевна** [Vera A. Pogrebetskaya]; e-mail: mlpu38zamlech@yandex.ru
- Поляков Дмитрий Викторович**, к.м.н. [Dmitry V. Polyakov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8738-6924>;
e-mail: dima-polaykov@mail.ru
- Поляков Дмитрий Сергеевич**, к.м.н. [Dmitry S. Polyakov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8421-0168>;
e-mail: dmitriip@mail.ru
- Пономаренко Екатерина Валерьевна** [Ekaterina V. Ponomarenko]; e-mail: katunya20031991@mail.ru
- Попова Лариса Леонидовна**, д.м.н. [Larisa L. Popova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-361X>;
e-mail: l.l.popova@samsmu.ru
- Потанин Артем Алексеевич** [Artem A. Potanin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3664-5586>;
e-mail: artempotanin28@gmail.com
- Прокофьева Наталья Александровна**, к.м.н. [Natalia A. Prokofeva, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7679-413X>; e-mail: Natalya.Prokofeva@szgmu.ru
- Рабик Юлия Дмитриевна** [Juliya D. Rabik]; e-mail: rabjul@yandex.ru
- Раков Никита Александрович** [Nikita A. Rakov], e-mail: vokaratikin@gmail.com
- Рахимов Абдурахмон Наимович** [Abdurahmon N. Rakhimov]; e-mail: raximov.a6266@gmail.com
- Розанова Надежда Александровна** [Nadezhda A. Rozanova]; e-mail: n_rozanova98@mail.ru
- Самусь Ирина Валерьевна**, к.м.н. [Samus V. Irina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3293-5746>;
e-mail: Medpravo1@bk.ru
- Серикболкызы Салтанат** [Saltanat Serikbolkyzy]; e-mail: Saltanat_1989.89@mail.ru
- Сидоркина Яна Андреевна** [Yana A. Sidorkina]; e-mail: yana00708@mail.ru
- Симонов Андрей Алексеевич** [Andrey A. Simonov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3880>;
e-mail: Andrei.Simonov@szgmu.ru
- Скачкова Валерия Вячеславовна** [Valeriya V. Skachkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7512-2414>;
e-mail: valerya1skachkova@yandex.ru
- Скворцова Рута Дмитриевна** [Ruth D. Skvortcova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9523-2749>, e-mail: dr.ruf12@gmail.com

- Скуридин Даниил Сергеевич** [Daniil S. Skuridin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1541-9248>;
e-mail: Skyreadin@gmail.com
- Соловьева Дарья Вячеславовна** [Daria V. Solovieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5695-0433>;
e-mail: dsolow52@yandex.ru
- Соловьева Ирина Анатольевна**, д.м.н., доцент [Irina A. Solovieva, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1999-9534>; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru
- Сухомлинова Ирина Михайловна** [Irina M. Sukhomlinova]; e-mail: sukhomlinova2021@list.ru
- Сушилова Анастасия Геннадьевна** [Anastasiya G. Sushilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-50464>;
e-mail: anastasiya.s1311@gmail.com
- Тагаева Дилноза Рамизуллаевна** [Dilnoza R. Tagayeva]; e-mail: dilnoza_tagayeva@mail.ru
- Титойкина Юлия Васильевна** [Yuliya V. Titoykina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9974-359X>;
e-mail: julija-titojjkina@yandex.ru
- Тихонова Елена Петровна**, д.м.н., профессор [Elena P. Tikhonova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6466-9609>; e-mail: tihonovaep@mail.ru
- Токмин Данил Сергеевич** [Danil S. Tokmin]; e-mail: d.tokmin@ipt-med.ru
- Толмачева Анастасия Александровна**, к.м.н. [Anastasiya A. Tolmacheva, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-4100>; e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru
- Торгунакова Мария Сергеевна** [Mariya S. Torgunakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5483-0048>;
e-mail: mariatorgunakova60875@gmail.com
- Треногина Ксения Васильевна**, к.м.н. [Ksenia V. Trenogina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4137-5533>;
e-mail: ice_angel20@mail.ru
- Тростянецкая Наталья Алексеевна**, к.м.н. [Natalia A. Trostianetckaia, PhD]; e-mail: N.Trostyantckaya@szgmu.ru
- Трофимов Дмитрий Александрович** [Dmitriy A. Trofimov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7613-7132>;
e-mail: t.dima19961996@gmail.com
- Трубникова Марина Александровна** [Marina A. Trubnikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4116-096X>;
e-mail: mtrubnikova@euat.ru
- Туличев Александр Алексеевич**, к.м.н. [Alexander A. Tulichev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3157-2218>;
e-mail: mr.tulichev@mail.ru
- Турсунова Асия Толешевна** [Assiya T. Tursunova]; e-mail: Atturs1106@mail.ru
- Уланова Нина Дмитриевна** [Nina D. Ulanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5107-6051>;
e-mail: ulanova.nina.1996@yandex.ru
- Фатенков Олег Вениаминович**, д.м.н., доцент [Oleg V. Fatenkov, MD, PhD, Assistant Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-5989>; e-mail: kdmc@mail.ru
- Федоришина Ольга Васильевна**, к.м.н. [Olga V. Fedorishina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0155-676X>;
e-mail: olff@mail.ru
- Филь Татьяна Сергеевна**, к.м.н. [Tatyana S. Fil, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2859-4942>;
e-mail: Tatyana.Fil@szgmu.ru
- Фомина Ирина Юрьевна**, к.м.н. [Irina Yu. Fomina, PhD]; e-mail: fominadoc@mail.ru
- Фоминова Ирина Сергеевна** [Irina S. Fominova]; e-mail: irenebyirishkaa@gmail.com
- Фролова Ирина Анатольевна** [Irina A. Frolova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2274-6543>;
e-mail: frolova-ir@yandex.ru
- Цвингер Светлана Матвеевна**, к.м.н. [Svetlana M. Tsvinger, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2082-9839>;
e-mail: tsvinger_s_m@mail.ru
- Цома Вера Владимировна**, к.м.н. [Vera V. Tsoma, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>;
e-mail: vtsoma38@gmail.com
- Чолпонбаева Мээрим Бактыбековна** [Meerim B. Cholponbaeva]; e-mail: mercy.venusrich@mail.ru
- Чудиновских Татьяна Ивановна**, к.м.н. [Tatyana I. Chudinovskikh, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7515-2215>;
e-mail: tanuha_07@mail.ru
- Шаврин Игорь Владимирович** [Igor V. Shavrin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3766-4674>;
e-mail: Teruzi@mail.ru
- Шевченко Ольга Александровна** [Olga A. Shevchenko]; e-mail: chumak063@rambler.ru
- Шихалиев Джошгун Рагим оглы** [Dzhoshgun Shikhaliev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8591-7576>;
e-mail: Ftkafedra@mail.ru
- Шишкина Екатерина Андреевна**, д.м.н. [Ekaterina A. Shishkina, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6965-7869>; e-mail: doctor.shishkina@yandex.ru
- Шишков Константин Юрьевич** [Konstantin Yu. Shishkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2942-6200>;
e-mail: k.shishkoff@yandex.ru
- Щербаков Станислав Юрьевич** [Stanislav Yu. Sherbakov]; e-mail: vnim4nie@yandex.ru
- Щербакова Галина Владимировна** [Galina V. Shcherbakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2541-8692>;
e-mail: shcherbakova_g_v@staff.sechenov.ru
- Яушева Екатерина Александровна** [Ekaterina A. Yausheva]; e-mail: katyayausheva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Арутюнов А.Г., Тарловская Е.И., Галстян Г.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благодравова А.С., Болдина М.В., Бутомо М.И., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерихина А.В., Жарков А.В., Затеишчикова А.А., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Куликов А.Н., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Алмухамбедова А.Р., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Бражник В.А., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Гиллер Д.Б., Горшенина Е.И., Григорьева Е. В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуйшобаев М.И., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Зимина Ю.Д., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишена О.В., Козлов С.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А.35, Леванкова В.И.61, Ледяева А.А.9, Лисун Т.В.33, Лисянская В.Е.16, Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марков Н.В., Марусина А.А., Мельников Е.С., Метлинская А.И., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Некаева Е.С., Никитина Н.М., Нифонтов С.Е., Оболенцева Е.Ю., Обухова А.А., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Павлова В.А., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Платонов Д.А., Погребецкая В.А., Поляков Д.В., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Потанин А.А., Прокофьева Н.А., Рабик Ю.Д., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Самусь И.В., Серикболкызы С., Сидоркина Я.А., Симонов А.А., Скачкова В.В., Скворцова Р.Д., Скуридин Д.С., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Толмачева А.А., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Трубникова М.А., Туличев А.А., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шаврин И.В., Шевченко О.А., Шихалиев Д.Р., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Щербакова Г.В., Яушева Е.А. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 89-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13165>

TO CITE THIS ARTICLE:

Arutyunov AG, Tarlovskaya EI, Galstyan GR, Batluk TI, Bashkinov RA, Arutyunov GP, Belenkov YN, Konradi AO, Lopatin YM, Rebrov AP, Tereshchenko SN, Chesnikova AI, Hayrapetyan HG, Babin AP, Bakulin IG, Bakulina NV, Balykova LA, Blagonravova AS, Boldina MV, Butomo MI, Vaisberg AR, Galyavich AS, Gomonova VV, Grigoryeva NYu, Gubareva IV, Demko IV, Evzerikhina AV, Zharkov AV, Zateishchikova AA, Kamilova UK, Kim ZF, Kuznetsova TYu, Kulikov AN, Lareva NV, Makarova EV, Malchikova SV, Nedogoda SV, Petrova MM, Pochinka IG, Protasov KV, Protsenko DN, Ruzanov DYu, Saiganov SA, Sarybaev ASH, Selezneva NM, Sugraliev AB, Fomin IV, Khlynova OV, Chizhova OYu, Shaposhnik II, Schukarev DA, Abdrakhmanova AK, Avetisyan SA, Avoyan HG, Azaryan KK, Aimakhanova GT, Ayupova DA, Akunov ACh, Alieva MK, Almukhambedova AR, Aparkina AV, Aruslanova OR, Ashina EYu, Badina OYu, Barysheva OYu, Batchaeva AS, Bitieva AM, Bikhteev IU, Borodulina NA, Bragin MV, Brazhnik VA, Буду AM, Bykova GA, Vagapova KR, Varlamova DD, Vezikova NN, Verbitskaya EA, Vilkova OE, Vinnikova EA, Vustina VV, Galov EA, Genkel VV, Giller DB, Gorshenina EI, Grigoryeva EV, Gubareva EYu, Dabylova GM, Demchenko AI, Dolgikh OYu, Duisyobaev MY, Evdokimov DS, Egorova KE, Ermilova AN, Zheldybaeva AE, Zarechnova NV, Zimina YuD, Ivanova SYu, Ivanchenko EYu, Ilina MV, Kazakovtseva MV, Kazymova EV, Kalinina YuS, Kamardina NA, Karachenova AM, Karetnikov IA, Karoli NA, Karsiev MKh, Kaskaeva DS, Kasymova KF, Kerimbekova ZhB, Kim ES, Kiseleva NV, Klimenko DA, Klimova AV, Kovalishena OV, Kozlov SV, Kolmakova EV, Kolchinskaya TP, Kolyadich MI, Kondryakova OV, Konoval MP, Konstantinov DYu, Konstantinova EA, Kordyukova VA, Koroleva EV, Kraposhina AYU, Kryukova TV, Kuznetsova AS, Kuzmina TYu, Kuzmichev KV, Kulchoreeva ChK, Kuprina TV, Kuranova IM, Kurenkova LV, Kurchugina NYu, Kushubakova NA, Levankova VI, Ledyeva AA, Lisun TV, Lisyanskaya VE, Lyubavina NA, Magdeeva NA, Mazalov KV, Mayseenko VI, Makarova AS, Maripov AM, Markov NV, Marusina AA, Melnikov ES, Metlinskaya AI, Moiseenko NB, Muradova FN, Muradyan RG, Musaelyan ShN, Nekaeva ES, Nikitina NM, Nifontov SE, Obolentseva EYu, Obukhova AA, Ogurlieva BB, Odegova AA, Omarova YuV, Omurzakova NA, Ospanova ShO, Pavlova VA, Pakhomova EV, Petrov LD, Platinina SS, Platonov DA, Pogrebetskaya VA, Polyakov DV, Polyakov DS, Ponomarenko EV, Popova LL, Potanin AA, Prokofieva NA, Rabik YuD, Rakov NA, Rakhimov AN, Rozanova NA, Samus IV, Serikbolkyzy S, Sidorkina YaA, Simonov AA, Skachkova VV, Skvortsova RD, Skuridin DS, Solovieva DV, Solovieva IA, Sukhomlinova IM, Sushilova AG, Tagaeva DR, Titoykina YuV, Tikhonova EP, Tokmin DS, Tolmacheva AA, Torgunakova MS, Trenogina KV, Trostyansetskaya NA, Trofimov DA, Trubnikova MA, Tulichev AA, Tursunova TA, Ulanova ND, Fatenkov OV, Fedorishina OV, Fil TS, Fomina IYu, Fominova IS, Frolova IA, Tsvinger SM, Tsoma VV, Cholponbaeva MB, Chudinovskikh TI, Shavrin IV, Shevchenko OA, Shikhaliev DR, Shishkina EA, Shishkov KYu, Shcherbakov SYu, Shcherbakova GV, Yausheva EA. The impact of BMI on the course of the acute SARS-COV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):89-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13165>

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ

© Э.А. Янар*, Н.В. Маказан, В.А. Иоутси, М.А. Карева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Образования надпочечников часто сопровождаются гиперпродукцией стероидных гормонов, в связи с чем определение их концентрации играет важную роль в дифференциальной диагностике заболеваний надпочечников. Определение уровня стероидных гормонов с помощью тандемной масс-спектрометрии является одним из основных диагностических методов изучения стероидогенеза. На настоящий момент исследование стероидного профиля крови и мочи вызывает особый интерес для дифференциальной диагностики различных видов объемных образований надпочечников.

ЦЕЛЬ. Исследование стероидного профиля пациентов детского возраста с патологией надпочечников (инциденталомы, гиперкортицизм центрального и надпочечникового генеза, адренархе).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное исследование мультистероидного профиля 41 пациента с патологией надпочечников, наблюдавшихся в период с 2005 г. по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от нозологического диагноза: с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы) — 7 пациентов, с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома) — 4, с инциденталомой надпочечников — 7, с преждевременным адренархе — 23. В группе пациентов с кортикостеромами выявлены статистически значимые более высокие уровни 11-дезоксикортизола ($p=0,0035$) и более низкие уровни 17-гидроксипрегненолона ($p=0,0026$) и дегидроэпиандростерона ($p=0,0047$) по сравнению с другими группами. Статистически значимых различий показателей мультистероидного профиля между другими группами выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам нашей работы исследование мультистероидного профиля может использоваться в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики пациентов с образованиями надпочечников с и без гормональной гиперпродукции (кортикостерома и инциденталомы надпочечников). Необходим дальнейший поиск стероидных маркеров для дифференциальной диагностики различных заболеваний надпочечников у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мультистероидный профиль; кортикотропинома; болезнь Иценко–Кушинга; кортикостерома; синдром Иценко–Кушинга; инциденталомы надпочечника; дети.

STEROID PROFILING CHARACTERISTICS IN PEDIATRIC ADRENAL DISEASES

© Eda A. Yanar*, Nadezhda V. Makazan, Vitaliy A. Ioutsi, Maria A. Kareva, Olga B. Bezlepina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Adrenocortical adenomas are often followed with steroid hormones hyperproduction, and therefore determination of their concentration plays an important role in the differential diagnosis of adrenal diseases. Steroid profiling by tandem mass spectrometry is one of the main diagnostic methods in steroidogenesis characterization. Currently plasma and urinary steroid profiling is of particular interest in differential diagnosis and subtyping patients with adrenocortical adenomas.

AIM: Steroid profiling of pediatric patients with adrenal diseases (incidentalomas, ACTH-secreting pituitary adenoma, ACTH-independent Cushing syndrome, premature adrenarche).

MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective analysis of steroid profile of 41 pediatric patients with adrenal diseases who were observed between 2005 and 2020 at the Endocrinology Research Centre.

RESULTS: All patients were divided into groups due to diagnosis: with ACTH-secreting pituitary adenoma [$n=7$], ACTH-independent Cushing syndrome (autonomous cortisol secretion by an adrenal adenoma) [$n=4$], with incidentaloma [$n=7$] and premature adrenarche [$n=23$]. In group of patients with ACTH-independent Cushing syndrome identified statistically significant higher levels of 11-deoxycortisol ($p=0,0035$) and significant lower levels of 17-hydroxypregnenolone ($p=0,0026$) and DHEA ($p=0,0047$) compared to other groups. Statistically significant differences in steroid profiles between other groups were not identified.

CONCLUSION: Results of our study steroid profiling can be used as additional differential diagnosis method in patients with adrenocortical adenomas with or without hormonal hyperproduction (ACTH-independent Cushing syndrome and incidentaloma). Further studies are needed to identify steroid markers for subtyping pediatric adrenal diseases.

KEYWORDS: steroid profiling; pituitary ACTH hypersecretion; Cushing`s disease; ACTH-independent Cushing syndrome; adrenal incidentaloma; children.



ВВЕДЕНИЕ

Продукция стероидных гормонов корой надпочечников представляет собой сложный каскад реакций, конечными продуктами которых являются альдостерон, кортизол и андрогены [1] (рис. 1). Опухоли надпочечников часто сопровождаются автономной гиперсекрецией различных стероидных гормонов и/или их предшественников [2], в связи с чем определение их концентрации играет важную роль в дифференциальной диагностике заболеваний надпочечников.

В настоящее время одними из ведущих методов диагностики являются иммунологические методы, основанные на взаимодействии антигенов и антител, которые используются для определения уровня гормонов и множества других показателей [3]. Данный метод исследования обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако имеет несколько существенных недостатков при патологии надпочечников: определение неправильной концентрации определяемого стероида из-за наличия перекрестных реакций меченых антител с соединениями, близкими к нему по строению; невозможность определить одновременно несколько стероидов; отсутствие антисывороточных антигенов ко всем метаболитам стероидов [4].

Масс-спектрометрия (МС) представляет собой физико-химический метод анализа, в основе которого лежат генерирование ионов из молекул или атомов исследуемых веществ и разделение их по величинам отношения массы иона к его заряду в электрических или электрических и магнитных полях. Этот метод позволяет сделать вывод о молекулярной массе исследуемого вещества, его составе и структурных особенностях [5]. В сочетании с газовой или высокоэффективной жидкостной хроматографией (ГХ-МС и ВЭЖХ-МС) МС становится методом количественного анализа сложных смесей. Так, метод ГХ-МС получил широкое распространение, в том числе для определения стероидного профиля мочи [6–8]. Данный диагностический метод устраняет недостатки иммунологических методов исследования, однако требует существенных временных затрат, связанных со сложным и трудоемким процессом пробоподготовки, длительным аналитическим циклом для каждого образца и весьма трудоемким процессом обработки полученных данных [7]. Метод определения стероидных гормонов с помощью ВЭЖХ с тандемным МС-детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в настоящее время является одним из основных диагностических методов изучения стероидогенеза [9, 10] и играет важную роль в диагностике различных заболеваний надпочечников,

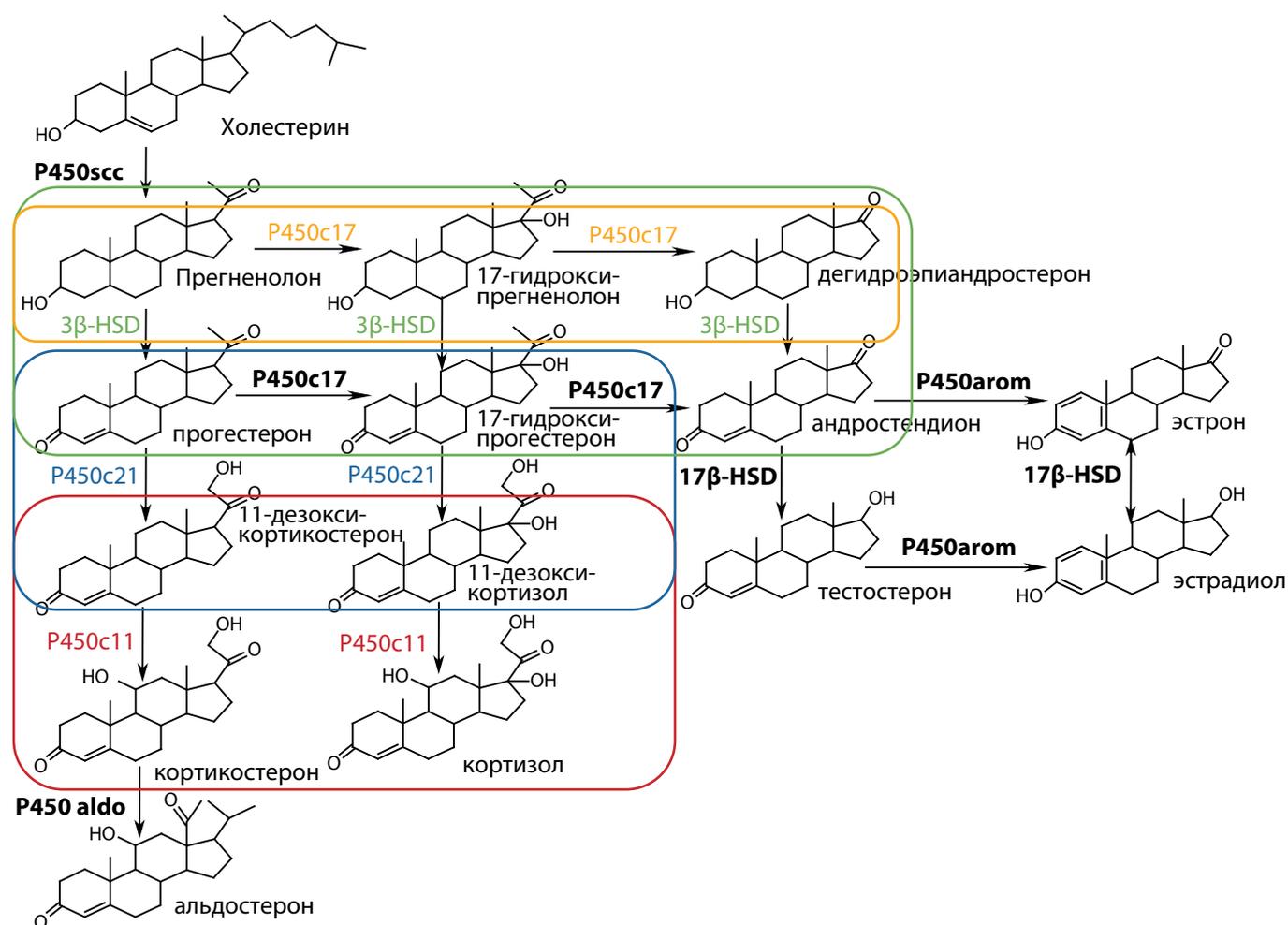


Рисунок 1. Схема стероидогенеза.

Примечания: P450scс — 20,22-десмолаза; P450c17 — 17α-гидроксилаза; 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; P450c21 — 21-гидроксилаза; P450c11 — 11β-гидроксилаза; P450aldo — альдостеронсинтаза; 17β-HSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа; P450arom — ароматаза. Желтым цветом выделена область активности фермента 17α-гидроксилазы/17, 20-лиазы; зеленым цветом — 3β-гидроксистероиддегидрогеназы; синим цветом — 21-гидроксилазы, красным цветом — 11β-гидроксилазы.

таких как врожденная дисфункция коры надпочечников, первичная надпочечниковая недостаточность и первичный гиперальдостеронизм. Этот метод одинаково пригоден для анализа как мочи, так и сыворотки или плазмы крови [10, 11]. На настоящий момент исследование стероидного профиля крови и мочи вызывает особый интерес для дифференциальной диагностики различных видов объемных образований надпочечников, исключения и уточнения генеза эндогенного гиперкортицизма.

Цель — исследование стероидного профиля пациентов детского возраста с патологией надпочечников (инциденталомы, гиперкортицизм центрального и надпочечникового генеза, адrenaрхе).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия.

Время исследования. Период с 2005 по 2020 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Популяция: одна.

Критерии включения: возраст на момент установления диагноза менее 18 лет; подтвержденный диагноз адrenaрхе, инциденталомы надпочечника, эндогенного гиперкортицизма центрального и надпочечникового генеза.

Критерии исключения: другая гиперсекреция надпочечников (альдостеромы, феохромоцитомы), отсутствие данных мультистероидного профиля.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Для анализа использованы данные историй болезни пациентов. Все медицинские вмешательства проводились вне исследования в рамках рутинной клинической практики по актуальным на соответствующий момент времени международным стандартам и строго при наличии показаний у каждого конкретного пациента.

Методы

Диагноз эндогенного гиперкортицизма подтверждался на основании 2 положительных лабораторных тестов из 3: высокий уровень кортизола вечером (>300 нмоль/л), подтверждающий нарушение ритма секреции кортизола, повышенный уровень кортизола в суточной моче (>400 нмоль/сут), отсутствие подавления кортизола после ночного дексаметазонового теста или малой дексаметазоновой пробы

(ночной тест — 1 мг на ночь, малый тест с дексаметазоном — 30 мкг/кг (максимально 0,5 мг) через каждые 6 ч в течение 48 ч).

Для дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым гиперкортицизмом проводился контроль уровня АКТГ сыворотки крови. При выявлении уровня АКТГ менее 5 пг/мл устанавливался диагноз АКТГ-независимого гиперкортицизма надпочечникового генеза. При выявлении нормального или высокого уровня АКТГ утром (≥ 60 пг/мл) проводилась большая дексаметазоновая проба (120 мкг/кг массы тела (максимально 2 мг) каждые 6 ч в течение 48 ч) для дифференциальной диагностики между кортикотропиномой и АКТГ-эктопированным синдромом. Подавление уровня кортизола более чем на 50% исходного рассматривалось как подтверждение центрального генеза АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

Для топической диагностики проводилась МРТ головного мозга с контрастным усилением при подтвержденном центральном генезе АКТГ-зависимого гиперкортицизма, КТ или МРТ надпочечников с контрастным усилением при АКТГ-независимом генезе гиперкортицизма.

Диагноз инциденталомы надпочечника устанавливался при случайно выявленном образовании надпочечника на основании исключения гормональной гиперпродукции и определения злокачественного потенциала опухоли. Эндогенный гиперкортицизм был исключен на основании тестов с дексаметазоном (см. выше). Для исключения гиперсекреции катехоламинов производился сбор суточного анализа на уровни метанефринов и норметанефринов, диагноз исключался при уровнях метанефринов и норметанефринов, не превышающих верхних пределов нормы (312 мкг/сут и 445 мкг/сут соответственно). Первичный альдостеронизм исключался на основании отсутствия артериальной гипертензии и нормального уровня альдостерон-ренинового соотношения. Гиперандрогения исключалась при отсутствии клинических проявлений и нормальных уровней андрогенов сыворотки для пола и возраста пациента.

Для определения злокачественного потенциала опухоли пациентам проводилась КТ надпочечников с оценкой нативной плотности образования и плотности в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования. Злокачественный потенциал опухоли оценивался как высокий при выявлении высокой нативной плотности образования (>10 –15 ед.Н.) и задержки вымывания контраста в отсроченную фазу ($<50\%$ через 10 мин). Пациенты с высоким злокачественным потенциалом были исключены по причине малочисленности группы — 2 человека.

Группа пациентов с преждевременным адrenaрхе была выбрана как группа сравнения, учитывая тот факт, что клинические проявления преждевременного пубархе входят в дифференциально-диагностический ряд как объемных образований надпочечников, так и гиперкортицизма.

В мультистероидный профиль входили следующие показатели: прогестерон ($n=40$), 17-гидроксипрегненолон ($n=37$), дегидроэпиандростерон ($n=41$), 17-гидроксипрогестерон ($n=41$), альдостерон ($n=37$),

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

	Группа 1 (пациенты с БИК) N=7	Группа 2 (пациенты с СИК) N=4	Группа 3 (пациенты с инциденталомой) N=7	Группа 4 (пациенты с адренархе) N=23
Возраст на момент обследования, лет	10,3 [7,15; 17]	15,5 [8,375; 16,55]	15,67 [10,61; 16,7]	7,25 [6,6; 8,42]
SDS роста	-0,06 [-0,88; 0,59]	-1,53 [-2,49; -0,15]	-0,22 [-0,31; 1,11]	1,25 [0,82; 1,77]
SDS ИМТ	2,46 [1,17; 3,52]	0,045 [-0,55; 1,88]	0,27 [-0,94; 0,45]	0,7 [-0,24; 1,74]
АКТГ (утро), пг/мл	55,3 [45,38; 73,04]	1,3 [1,215; 1,425]	40,56 [21,9; 59,2]	22,91 [18,18; 24,98] N=21
Кортизол (утро), нмоль/л	816 [673,4; 970]	915,15 [609,85; 1099,5]	545,5 [356,8; 908,1]	511,5 [376,45; 547,85] N=12
Кортизол после малой пробы с дексаметазоном, нмоль/л	99,84 [84,4; 257,2]	520,2 [73; 1062] N=3	23,85 [14,67; 42,12]	
ДГЭА-С, мкмоль/л	5,36 [3,87; 7,26] N=4	0,945 [0,818; 1,49]	6,75 [2,27; 9,31]	3,395 [2,33; 5,05] N=22

Примечание. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, интерквартильными интервалами — Me [Q1; Q3]. Здесь и в таблицах 2 и 3: БИК — болезнь Иценко–Кушинга; СИК — синдром Иценко–Кушинга.

11-дезоксикортизол (n=41), 21-дезоксикортизол (n=41), дезоксикортикостерон (n=34), кортизол (n=24), прегненолон (n=24), андростендион (n=41), кортикостерон (n=40), тестостерон (n=41), кортизол (n=41). Показатели андростендиона и тестостерона были исключены из исследования в связи с невозможностью разделения групп и выраженным различием показателей в зависимости от возраста и пола пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 13. Распределения количественных признаков представлены медианами (Me) и интерквартильными интервалами [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался тест Краскела–Уоллиса. Пороговым уровнем статистической значимости P считали 0,05. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №18 от 24.10.2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 41 пациент с патологией надпочечников, наблюдавшийся в период с 2005 по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от нозологического диагноза: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7),

2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адренархе (n=23).

В 1-й и 2-й группах всем пациентам проведено хирургическое лечение с последующим патоморфологическим исследованием удаленных образований. В 1-й группе пациентов патоморфологически был подтвержден диагноз кортикотропиномы, во 2-й группе у одного пациента выявлена микронодулярная гиперплазия коры надпочечника, у оставшихся пациентов — кортикостерома надпочечника.

Хирургического лечения и патоморфологического исследования в группе пациентов с инциденталомами надпочечников не проводилось.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При анализе мультистероидного профиля были выявлены статистически значимые более высокие уровни 11-дезоксикортизола в группе пациентов с кортикостеромами (p=0,0035). Уровни 11-дезоксикортизола в группе пациентов с кортикотропинами статистически значимо не отличались от групп с инциденталомами надпочечников и адренархе (рис. 2).

По показателям 17-гидроксиpregненолона при сравнении между группами отмечаются статистически значимые более низкие уровни данного показателя в группе кортикостером при сравнении с группой инциденталом надпочечника (p=0,0026). Уровни 17-гидроксиpregненолона в группе пациентов с кортикотропинами статистически значимо не отличались от группы пациентов с адренархе, самые высокие уровни данного показателя отмечены в группе пациентов с инциденталомами надпочечников (рис. 3).

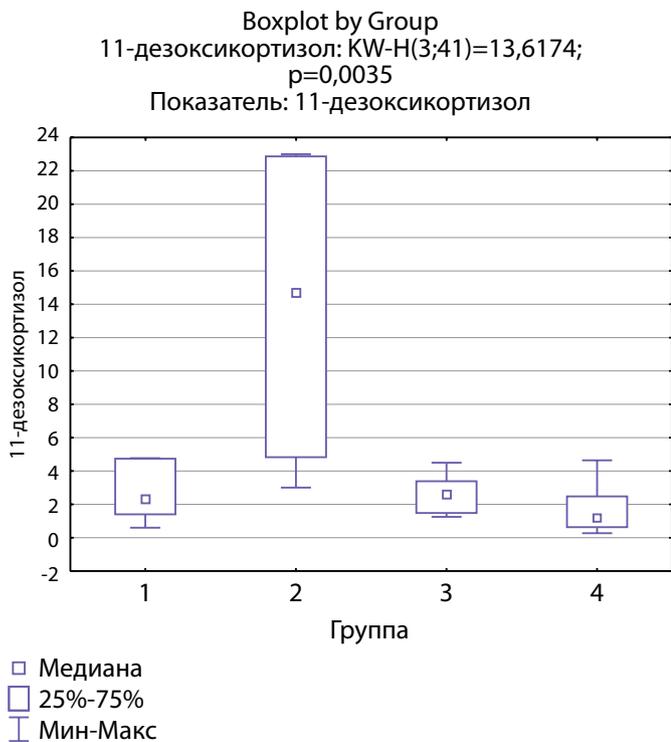


Рисунок 2. Распределение уровней 11-дезоксикортизола по группам: 1-я группа — пациенты с АКГГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКГГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=23).

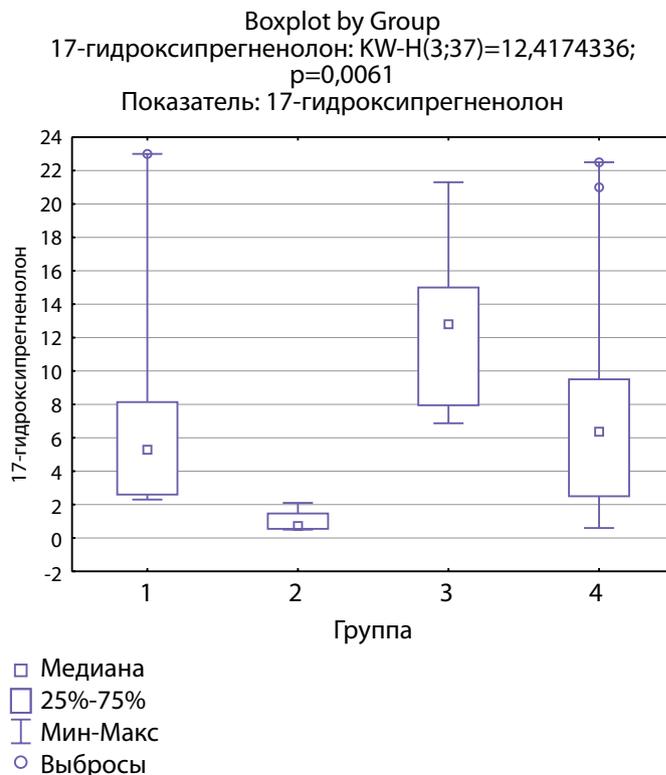


Рисунок 3. Распределение уровней 17-гидроксипрегненолона по группам: 1-я группа — пациенты с АКГГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКГГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=19).

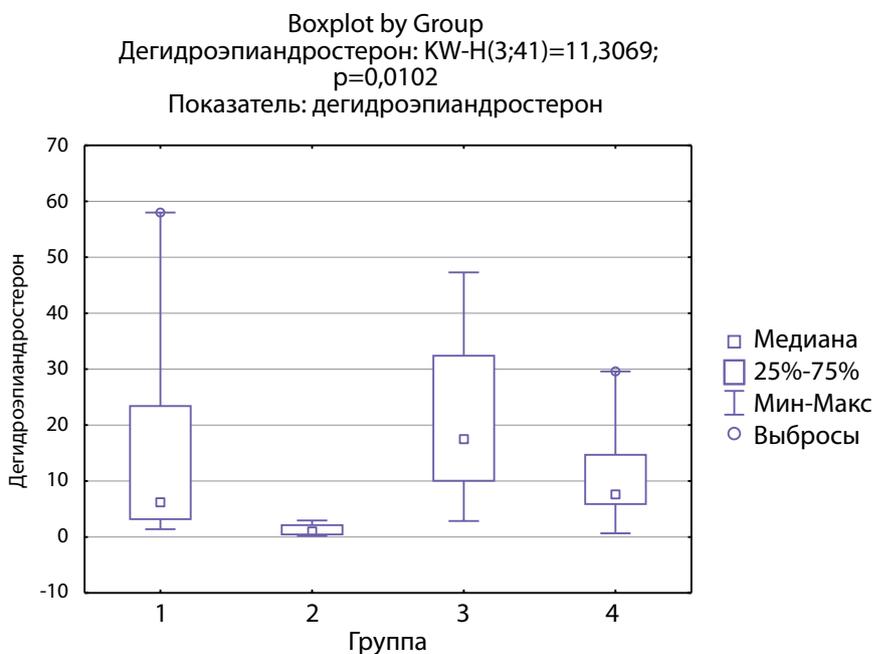


Рисунок 4. Распределение уровней дегидроэпиандростерона по группам: 1-я группа — пациенты с АКГГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКГГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=23).

Аналогичный результат получен при оценке уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в группах. В группе пациентов с кортикостеромами отмечаются статистически значимо более низкие уровни ДГЭА по сравнению с группой инциденталом надпочечника ($p=0,0047$) (рис. 4).

Все показатели мультистероидного профиля приведены в таблице 2.

Для оценки степени активности ферментов стероидогенеза проводилось сравнение соотношений стероидов к их предшественнику (рис. 1).

Соотношение кортизол/11-дезоксикортизол и кортикостерон/дезоксикортикостерон ниже в группе пациентов с кортикостеромами, что может свидетельствовать о снижении активности 11-бета-гидроксилазы.

Таблица 2. Стероидный профиль групп пациентов

Показатель	Группа 1 (пациенты с БИК) N=7 (6,5–17,6 года)	Группа 2 (пациенты с СИК) N=4 (1,95–16,9 года)	Группа 3 (пациенты с инци- денталомой) N=7 (9,5–17 лет)	Группа 4 (пациенты с адренархе) N=23 (3,7–9,0 года)	P
Прогестерон, нмоль/л	0,14 [0,1; 0,3]	0,45 [0,055; 13,95]	0,4 [0,186; 0,64]	0,275 [0,2; 0,47] N=22	0,31
17-гидроксипрегнено- лон, нмоль/л	5,29 [2,6; 8,14]	0,71 [0,55; 1,46]	12,8 [7,95; 15]	6,36 [2,5; 9,5] N=19	0,006 P1–2=0,21 P1–3=0,57 P2–3=0,0026 P1–4=1,00 P2–4=0,057 P3–4=0,47
Дегидроэпиандросте- рон, нмоль/л	6,2 [3,2; 23,4]	1 [0,45; 2,13]	17,5 [10,06; 32,4]	7,62 [5,9; 14,7]	0,01 P1–2=0,14 P1–3=1,0 P2–3=0,0047 P1–4=1,00 P2–4=0,052 P3–4=0,69
17-ОН прогестерон, нмоль/л	1,2 [0,546; 1,8]	2,2 [1; 10,3]	2,7 [1,8; 4,05]	0,79 [0,6; 1,79]	0,02
Альдостерон, пмоль/л	104 [76,7; 150]	70 [40; 474]	275 [110; 410]	220 [100; 420] N=19	0,079
11-дезоксикортизол, нмоль/л	2,3 [1,42; 4,75]	14,69 [4,84; 22,85]	2,6 [1,5; 3,4]	1,2 [0,65; 2,49]	0,0035 P1–2=0,51 P1–3=1,0 P2–3=0,77 P1–4=0,55 P2–4=0,0053 P3–4=0,29
21-дезоксикортизол, нмоль/л	0,118 [0,01; 0,3]	0,085 [0,04; 0,395]	0,02 [0,01; 0,43]	0,01 [0,01; 0,1]	0,3
Дезоксикортикосте- рон, нмоль/л	0,2 [0,1; 0,3]	0,505 [0,3; 1,105]	0,185 [0,1; 0,46] N=6	0,1 [0,01; 0,34] N=17	0,24
Кортизон, нмоль/л	86,55 [80; 89,1] N=6	75 [72,8; 120] N=3	73 [72,2; 76] N=5	69,7 [68; 79] N=10	0,32
Прегненолон, нмоль/л	1,35 [0,573; 5] N=6	0,625 [0,6; 2,1] N=6	2,44 [2,05; 2,63] N=5	3,4 [1,4; 4,6] N=10	0,45
Кортикостерон, нмоль/л	9,65 [3,5; 11]	4,3 [2,69; 12,4]	11,3 [8,1; 73,1]	5,735 [3,1; 15] N=22	0,09
Кортизол, нмоль/л	486 [405; 610]	695 [470,5; 780]	403 [320; 670]	250 [191; 400]	0,0022

Примечание. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, интерквартильными интервалами — Ме [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался тест Краскела–Уоллиса. Пороговый P=0,007 (после применения поправки Бонферрони).

Статистически значимых различий соотношений кортизол/11-дезоксикортизол и кортикостерон/дезоксикортикостерон в других группах не выявлено (рис. 5 и 6).

Соотношения 11-дезоксикортизол/17-гидроксипрогестерон и дезоксикортикостерон/прогестерон, свидетельствующие об активности фермента 21-гидроксилазы, ниже в группах пациентов с инциденталомиями надпочечников и адренархе по сравнению с группами с гиперкортицизмом различного генеза (рис. 7, 8).

При оценке ферментативной активности 17 α -гидроксилазы выявлено, что соотношение 17-гидроксипрегненолон/прегненолон статистически значимо ниже в группе пациентов с кортикостеромами по сравнению с другими группами (рис. 9), статистически значимых различий соотношения ДГЭА/17-гидроксипрегненолон между группами не выявлено. Также выявлено статистически значимое повышение соотношения 17-гидроксипрогестерон/17-гидроксипрегненолон в группе

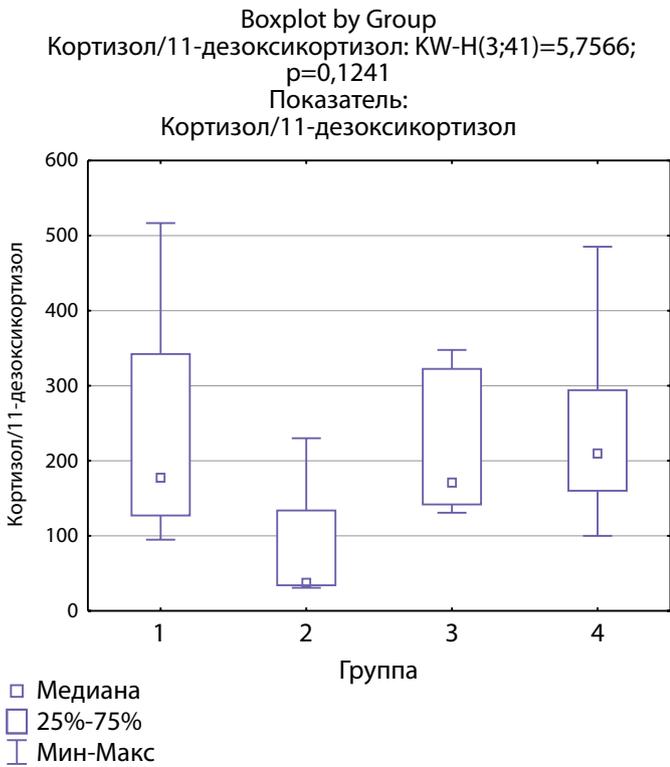


Рисунок 5. Соотношение кортизол/11-дезоксикортизол по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=23).

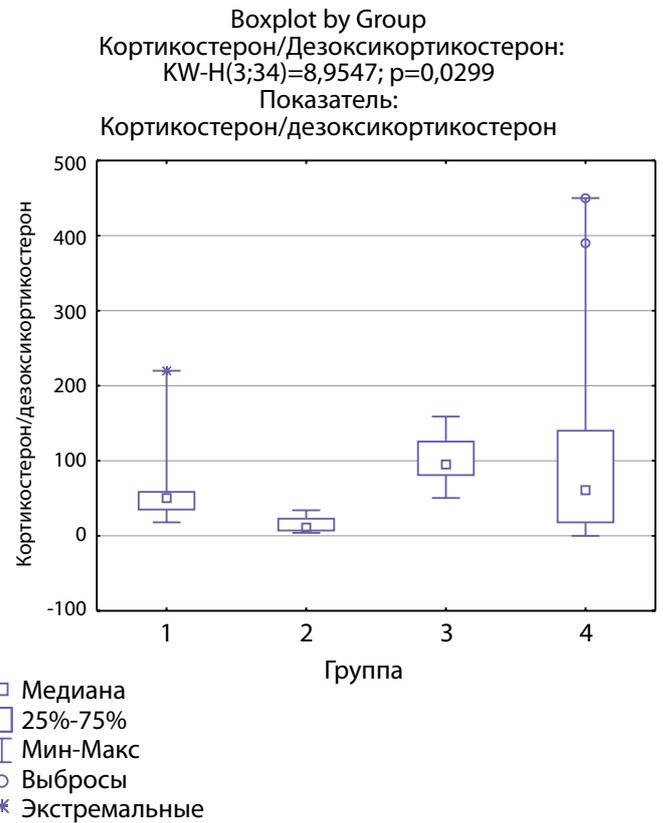


Рисунок 6. Соотношение кортикостерон/дезоксикортикостерон по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=6), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=17).

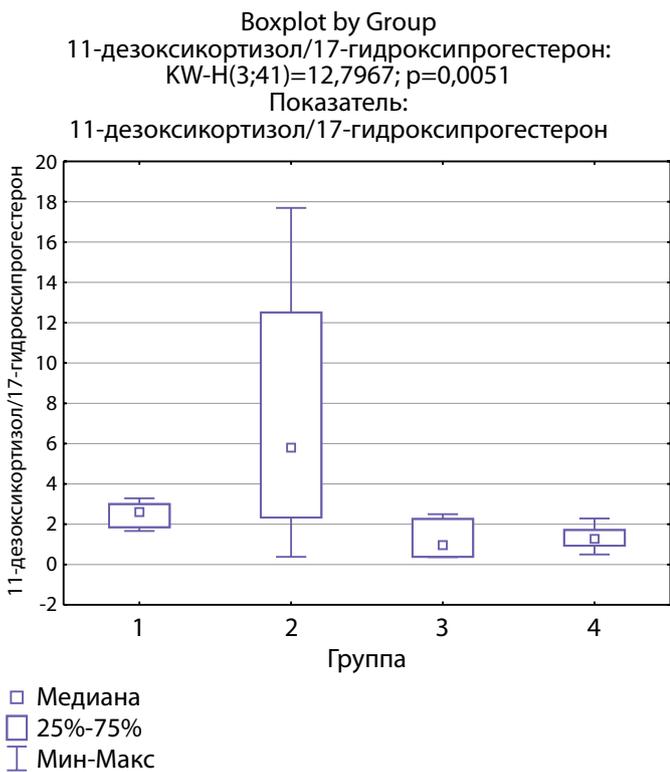


Рисунок 7. Соотношение 11-дезоксикортизол/17-гидроксипрогестерон по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=23).

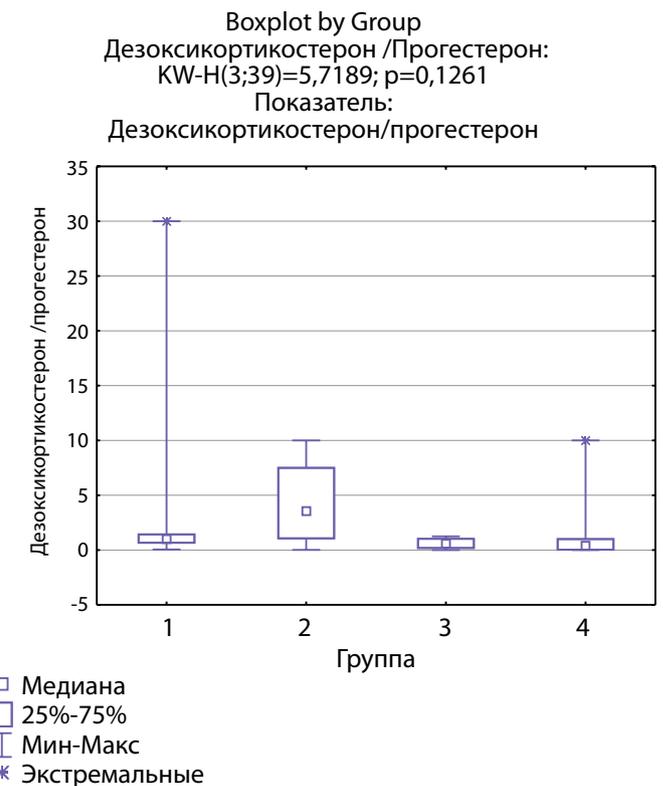


Рисунок 8. Соотношение дезоксикортикостерон/прогестерон по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=21).

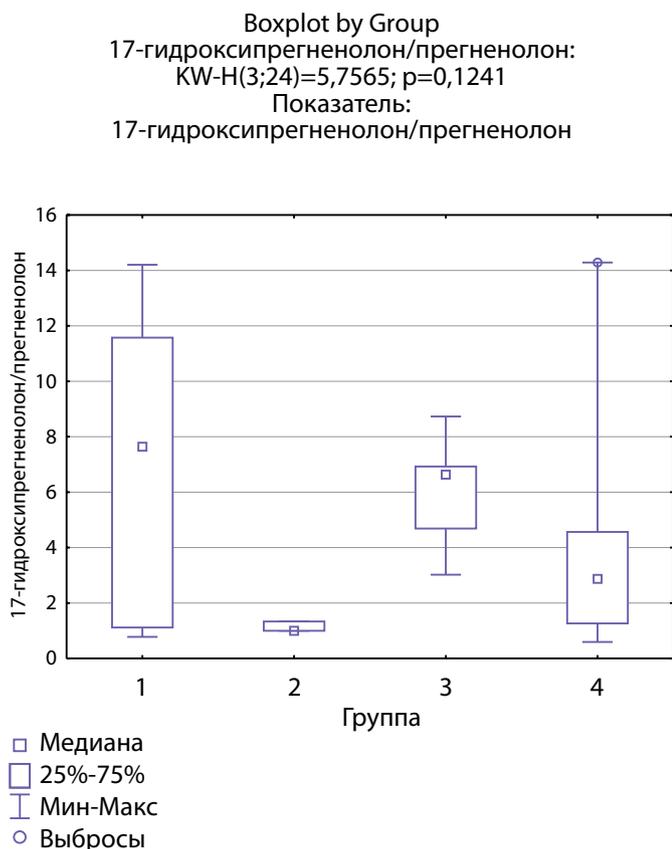


Рисунок 9. Соотношение 17-гидроксипрегненолон/прегненолон по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=6), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=3), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=5), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=10).

пациентов с кортикостеромами, что, возможно, косвенно связано со сниженной секрецией 17-гидроксипрегненолона вследствие низкой 17 α -гидроксилазной активности (рис. 10).

Статистически значимые различия в некоторых группах не вычислены в связи с малым количеством пациентов в группах. Все показатели представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время сохраняются трудности в дифференциальной диагностике заболеваний надпочечников в педиатрической практике. В течение последних лет наблюдаются попытки использования мультистероидного профиля для дифференциальной диагностики заболеваний надпочечников.

Одним из самых специфичных показателей для диагностики эндогенного гиперкортицизма по данным исследований мультистероидного профиля у взрослых пациентов оказался непосредственный предшественник кортизола — 11-дезоксикортизол [11–16]. В норме АКТГ стимулирует переход холестерина в прегненолон в митохондриях клеток коры надпочечников, а дальнейший путь, кроме последних ступеней стероидогенеза, происходит в эндоплазматическом ретикулуме [17]. Фермент 11 β -гидроксилаза катализирует конверсию 11-дезоксикортизола в кортизол и дезоксикортикостерона в кортикостерон (рис. 1) [18].

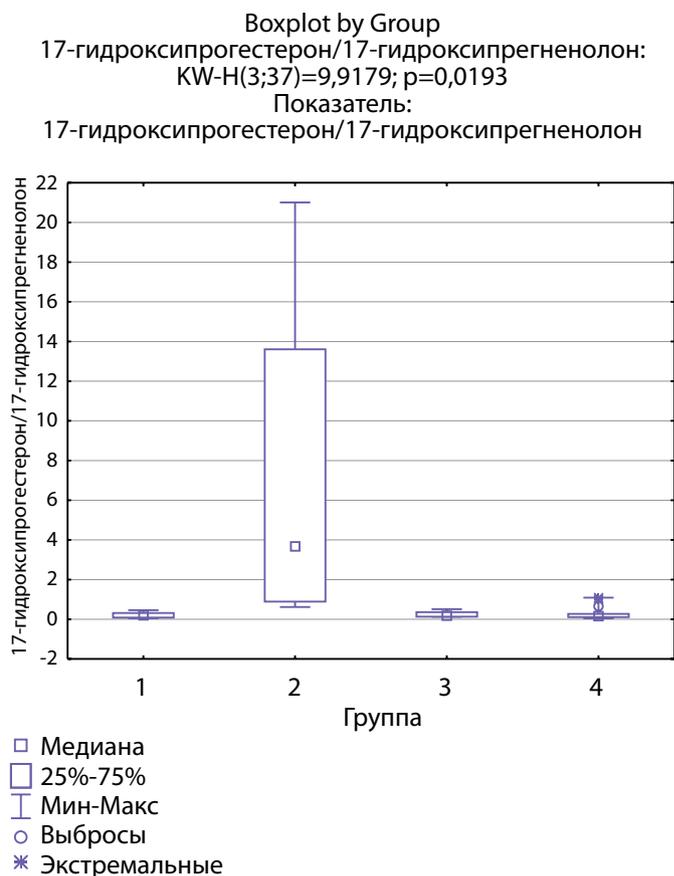


Рисунок 10. Соотношение 17-гидроксипрогестерон/17-гидроксипрегненолон по группам: 1-я группа — пациенты с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом (кортикотропиномы; n=7), 2-я группа — пациенты с АКТГ-независимым гиперкортицизмом (кортикостерома; n=4), 3-я группа — пациенты с инциденталомой надпочечников (n=7), 4-я группа — пациенты с преждевременным адrenaрхе (n=19).

В исследование G. Eisenhofer и соавт. были включены 84 пациента с подтвержденным эндогенным гиперкортицизмом (51 пациент с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом центрального генеза (кортикотропиномы), 21 пациент с образованиями надпочечников с гиперсекрецией кортизола (кортикостерома), 12 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом). По результатам исследования мультистероидного профиля уровни предшественников кортизола и альдостерона, 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона, были статистически значимо выше у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом любого генеза по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$) [11]. Аналогичные данные были получены в исследовании G. Dalmazi и соавт., в которое были включены 302 пациента (98 пациентов с автономной гиперсекрецией кортизола (кортикостерома), 204 пациента с инциденталомой надпочечника), уровни 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона были статистически значимо выше в кортикостеромах ($p = 0,023$ и $0,047$ соответственно) [13]*.

По результатам исследований повышение уровня 11-дезоксикортизола также являлось специфичным для аденокортикального рака (АКР) [14, 15]. В исследовании D. Taylor и соавт. были включены 48 пациентов (из них 10 пациентов с АКР, 7 — с кортикостеромой, с феохромоцитомами/параганглиомами — 15 пациентов,

* В данном исследовании отсутствуют данные о применении поправки на множественные сравнения.

Таблица 3. Сравнительная оценка соотношений стероидов к их предшественнику

Показатель	Группа 1 (пациенты с БИК) N=7 (6,5–17,6 года)	Группа 2 (пациенты с СИК) N= 4 (1,95–16,9 года)	Группа 3 (пациенты с инци- денталомой) N=7 (9,50–17 лет)	Группа 4 (пациенты с адренархе) N=23 (3,7–9,0 года)	P
Кортизол/ 11-дезоксикортизол	177,42 [127,083; 342,25]	37,48 [34,114; 133,78]	170,88 [141,83; 322,4]	209,89 [160; 294,12]	p=0,12
Кортикостерон/ дезоксикортикостерон	50,3 [35; 58,485]	10,96 [7,14; 22,76]	95,125 [80,873; 125,5] N=6	61 [18; 140] N=17	p=0,029 P1–2=0,3 P1–3=1,0 P1–4=1,0 P2–3=0,02 P2–4=0,08 P3–4=1,0
Прогестерон/ прегненолон	0,155 [0,059; 0,24] N=6	21,6 [0,0167; 43,36] N=2	0,096 [0,09; 0,23] N=5	0,088 [0,0378; 0,18] N=10	p=0,97
17-гидрокси- прогестерон/ 17-гидрокси- прегненолон	0,21 [0,087; 0,316]	3,683 [0,893; 13,6]	0,18 [0,14; 0,36]	0,16 [0,1097; 0,27] N=19	p=0,019 P1–2=0,036 P1–3=1,0 P1–4=1,0 P2–3=0,14 P2–4=0,013 P3–4=1,0
11-дезоксикортизол/ 17-гидрокси- прогестерон	2,6 [1,85; 3]	5,8 [2,33; 12,5]	0,96 [0,38; 2,26]	1,27 [0,93; 1,714]	p=0,0049 P1–2=1,0 P1–3=0,04 P1–4=0,016 P2–3=0,28 P2–4=0,26 P3–4=1,0
Дезокси- кортикостерон/ прогестерон	1 [0,67; 1,43]	3,5625 [1,07; 7,5]	0,588 [0,19; 1,022]	0,4 [0,03; 1] N=21	p=0,12
ДГЭА/17-гидрокси- прегненолон	2,38 [0,66; 4,36]	1,283 [0,367; 2,86]	1,4 [0,95; 2,22]	1,315 [0,84; 2,47] N=19	p=0,82
17-гидрокси- прегненолон/ прегненолон	7,64 [1,118; 11,575] N=6	1 [1; 1,33] N=3	6,63 [4,687; 6,93] N=5	2,87 [1,26; 4,56] N=10	p=0,12

Примечание. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, интерквартильными интервалами — Ме [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался тест Краскела–Уоллиса. Пороговый P=0,007 (после применения поправки Бонферрони).

с инциденталомой надпочечника — 16), и уровни 11-дезоксикортизола был статистически значимо выше у пациентов с АКР ($p < 0,005$) [14], а в исследование S. Schweitzer и соавт. были включены 108 пациентов (из них с АКР 42 пациента, с кортикостеромой — 24, с инциденталомой — 42), уровни 11-дезоксикортизола также статистически значимо были выше у пациентов с АКР ($p < 0,01$), как и уровни дезоксикортикостерона ($p < 0,001$) [15].

По результатам исследования анализа мультистероидного профиля у детей, в которое были включены 8 детей (4 пациента с АКР, 4 пациента с доброкачественным образованием надпочечника, у всех пациентов была выявлена гиперандрогения), уровни 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона были повышены у всех пациентов [16], с послеоперационным восстановлением нормальных значений. По результатам этого ис-

следования авторы статьи делают вывод о возможности использовать уровень 11-дезоксикортизола для диагностики объемных образований надпочечников, но не для дифференциальной диагностики АКР и аденом надпочечников.

В нашей группе пациентов выявлены более высокие уровни 11-дезоксикортизола в группе пациентов с кортикостеромами, но не у пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом. Также выявлено значимое снижение соотношения кортизол/11-дезоксикортизол в группе пациентов с кортикостеромами. Можно предположить, что достоверное повышение уровня 11-дезоксикортизола при АКТГ-независимом гиперкортицизме по сравнению с АКТГ-зависимым вариантом, при сопоставимости уровня кортизола в этих группах, свидетельствует о возможном механизме субстратзависимого

подавления активности фермента 11 β -гидроксилазы в отсутствие стимуляции АКТГ.

По результатам нашего исследования у пациентов с кортикостеромами также отмечались статистически значимо сниженные уровни 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА по сравнению с группой пациентов с инциденталомами надпочечников ($p=0,0026$ и $p=0,0047$ соответственно), и аналогичная тенденция по сравнению с группами пациентов с преждевременным адренархе ($p=0,057$ и $p=0,052$ соответственно), которая, однако, не достигала статистической достоверности, но не с группой пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом ($p=0,21$ и $p=0,14$ соответственно). По данным литературы, у взрослых пациентов с гиперкортицизмом надпочечникового генеза выявлялись статистически значимо более низкие уровни андрогенов (андростендиона, ДГЭА и ДГЭА-С) по сравнению как с другими вариантами гиперкортицизма, так и с инциденталомами [11, 13]. Снижение уровня андрогенов при гиперкортицизме надпочечникового генеза связывают с низким уровнем АКТГ при данной патологии, который является главным стимулирующим фактором для всех ферментов стероидогенеза. Можно предполагать, что отсутствие стимуляции сетчатой зоны коры надпочечников в условиях подавленного АКТГ приводит в первую очередь к снижению активности 17 α -гидроксилазы. Действительно в нашем исследовании соотношение 17-гидроксипрегненолон/прегненолон оказалось статистически значимо ниже в группе пациентов с кортикостеромами по сравнению с другими группами, что может свидетельствовать о низкой 17 α -гидроксилазной активности. При этом статистически значимых различий соотношения ДГЭА/17-гидроксипрегненолон между группами не выявлено, что может свидетельствовать о сохранной 17,20-лиазной активности фермента CYP17.

Еще одной особенностью, характеризующей активность ферментов стероидогенеза у пациентов с АКТГ-независимым гиперкортицизмом, является тенденция к повышению активности 21-гидроксилазы.

Таким образом, по результатам исследования мультистероидного профиля у детей с разными заболеваниями надпочечников в нашем исследовании выявлены особенности, характерные для кортикостером, в отличие как от АКТГ-зависимого гиперкортицизма, так и от инциденталом надпочечника. Эти особенности заключаются в повышении уровня 11-дезоксикортизола и снижении уровня 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА. Эти особенности стероидного профиля кортикостером могут служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование является ретроспективным, поэтому нельзя исключить историческое смещение в оценке лабораторных показателей. С ретроспективным дизайном связано и значительное количество пропусков в данных. Статистически значимые различия в некоторых группах не вычислены в связи с малым количеством пациентов в группах. Пациенты с АКР не были включены в наше исследование в связи с маленьким количеством данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с редкой встречаемостью объемных образований надпочечников и эндогенного гиперкортицизма в детской популяции сохраняются трудности в диагностике и дифференциальной диагностике данных патологий. Для постановки диагноза сохраняется потребность в проведении большого количества лабораторных методов исследований с сохранением высокой частоты как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. По результатам нашей работы исследование мультистероидного профиля может использоваться в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики пациентов с образованиями надпочечников с и без гормональной гиперпродукции (кортикостеромы и инциденталомы надпочечников). Необходим дальнейший поиск стероидных маркеров для дифференциальной диагностики различных заболеваний надпочечников у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические, масс-спектрометрические и иммуногистохимические маркеры в персонализации диагностики и лечения гиперкортицизма у детей», регистрационный номер АААА-А20-120011790183-5.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Choi MH, Chung BC. Bringing GC-MS profiling of steroids into clinical applications. *Mass Spectrom Rev.* 2015; 34(2):219-236. doi: <https://doi.org/10.1002/mas.21436>
- Wooding KM, Auchus RJ. Mass spectrometry theory and application to adrenal diseases. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 371(1-2):201-207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.12.026>
- Wheeler MJ. Immunoassay techniques. *Methods Mol Biol.* 2013; (1065):7-25. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-616-0_2
- Hawley JM, Keevil BG. Endogenous glucocorticoid analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in routine clinical laboratories. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 162:27-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.05.014>
- Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2018. — Т. 5. — №3. — С. 96-105. [Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2018; 5(3):96-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105>
- Eneroth P, Hellström K, Ryhage R. Identification and quantification of neutral fecal steroids by gas-liquid chromatography and mass spectrometry: studies of human excretion during two dietary regimens. *J Lipid Res.* 1964; 5(2):245-262. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)40246-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)40246-9)
- Schoenheimer R, Rittenberg D. Deuterium as an indicator in the study of intermediary metabolism. *Science.* 1935; 82(2120):156-157. doi: <https://doi.org/10.1126/science.82.2120.156>

8. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2):D1-D12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0338>
9. Ghulam A, Kouach M, Racadot A, et al. Quantitative analysis of human serum corticosterone by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1999; 727(1-2):227-233. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(99\)00048-1](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(99)00048-1)
10. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121(3-5):481-490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.017>
11. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, et al. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(1):151-155. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3687>
12. Eisenhofer G, Masjkur J, Peitzsch M, et al. Plasma steroid metabolome profiling for diagnosis and subtyping patients with Cushing syndrome. *Clin Chem*. 2018; 64(3):586-596. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.282582>
13. Di Dalmazi G, Fanelli F, Zavatta G, et al. The steroid profile of adrenal incidentalomas: subtyping subjects with high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(11):5519-5528. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00365>
14. Taylor DR, Ghataore L, Couchman L, et al. A 13-steroid serum panel based on LC-MS/MS: Use in detection of adrenocortical carcinoma. *Clin Chem*. 2017; 63(12):1836-1846. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277624>
15. Schweitzer S, Kunz M, Kurlbaum M, et al. Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(2):117-125. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0782>
16. Doerr HG, Sippell WG, Drop SL, et al. Evidence of 11 beta-hydroxylase deficiency in childhood adrenocortical tumors. The plasma corticosterone/11-deoxycorticosterone ratio as a possible marker for malignancy. *Cancer*. 1987; 60(7):1625-1629. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871001\)60:7<1625::aid-cnrcr2820600734>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871001)60:7<1625::aid-cnrcr2820600734>3.0.co;2-m)
17. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992; 43(8):779-804. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90307-5](https://doi.org/10.1016/0960-0760(92)90307-5)
18. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders [published correction appears in *Endocr Rev*. 2011; 32(4):579]. *Endocr Rev*. 2011; 32(1):81-151. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>

Рукопись получена: 07.09.20212. Одобрена к публикации: 03.11.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Янар Эда Альперовна [Eda A. Yanar]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
[address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8610-821X>;
SPIN-код: 3104-6767; e-mail: edayanar@mail.ru

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3832-6367>;
SPIN-код: 7156-6517; e-mail: Nmakazan@ya.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.м.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;
SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Карева Мария Андреевна, д.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>;
SPIN-код: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

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

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Янар Э.А., Маказан Н.В., Иоутси В.А., Карева М.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Особенности стероидного профиля при заболеваниях надпочечников у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 110-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13166>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanar EA, Makazan NV, Ioutsy VA, Kareva MA, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Steroid profiling characteristics in pediatric adrenal diseases. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(6):110-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13166>

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АНЕМИЯМИ

© А.В. Витебская*, Е.С. Бугакова, Е.А. Писарева, Ю.В. Тихонович

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

Частые трансфузии эритроцитарной массы у детей с наследственными анемиями приводят к перегрузке железом, что может вызывать эндокринные осложнения, такие как задержка роста, гипотиреоз, гипогонадизм и нарушения углеводного обмена.

Клинический случай 1. У пациента с трансфузионно-зависимой (ТЗ) анемией Даймонда–Блекфена в 16,3 года выявлены нарушенная гликемия натощак, недостаточность соматотропного гормона (СТГ), гипогонадотропный гипогонадизм; начата терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР). В 16,8 года диагностированы вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, сахарный диабет. В 17,2 года непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) выявил подъемы гликемии до 11,7 ммоль/л. Терапия рГР и эфирами тестостерона продолжена; левотироксин и кортеф отменены пациентом. В 17,9 года рост 163 см; данных за гипотиреоз и гипокортицизм нет; гликемия в пределах целевых значений.

Клинический случай 2. Пациентка с ТЗ-бета-талассемией майор. В 11,5 года выявлена недостаточность СТГ; терапия рГР с 12,8 до 15,3 года. В 13,8 года диагностирована задержка полового созревания. В 15,0 года выявлена гипергликемия 7,2 ммоль/л; при поведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) — норма; по данным НМГ — подъемы гликемии до 9,5 ммоль/л. В 16 лет рост 152 см; в связи с остановкой полового созревания назначена заместительная гормональная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с наследственными ТЗ-анемиями диагностированы нарушения роста, полового созревания и углеводного обмена, что подтверждает необходимость регулярного эндокринологического обследования. Для выявления нарушений углеводного обмена рекомендуется исследование гликемии натощак, ПГТТ и НМГ; исследование гликированного гемоглобина нецелесообразно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопитуитаризм; гипогонадизм; сахарный диабет; анемия Даймона–Блекфена; бета-талассемия.

ENDOCRINE DISORDERS IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT HEREDITARY ANEMIAS

© Alisa V. Vitebskaya*, Ekaterina S. Bugakova, Elena A. Pisareva, Yulia V. Tikhonovich

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

Often transfusions red blood cells in patients with hereditary anemias lead to iron overload, that can cause endocrine complications, such as growth retardation, hypothyroidism, hypogonadism, and disorders of carbohydrate metabolism.

Clinical case 1. A boy with transfusion-dependent (TD) Diamond-Blackfan anemia at 16.3 years presented with impaired fasting glucose, growth hormone (GH) deficiency, hypogonadotropic hypogonadism; GH therapy was initiated. At the age of 16.8 years old secondary hypothyroidism, secondary hypocorticism and diabetes mellitus were diagnosed. At 17.2 years continuous glucose monitoring (CGM) detected glucose elevations up to 11.7 mmol/l. Therapy with GH and testosterone ethers was continued; levothyroxine and cortef were stopped by patient. At 17.9 years height was 163 cm; no data supporting hypothyroidism nor hypocorticism; glycaemia within goal range.

Clinical case 2. A girl with TD beta-thalassemia major at the age of 11.5 years presented with GH deficiency; GH therapy has been conducted from 12.8 to 15.3 years of age. At 13.8 years retardation of pubertal development was diagnosed. At 15.0 hyperglycemia 7.2 mmol/l was detected; normal results of oral glucose tolerance test (OGTT) were observed; glycemia elevations were up to 9.5 mmol/l according to CGM data. At 16.0 height was 152 cm; because of pubertal development arrest hormone replacement therapy was prescribed.

CONCLUSION. Growth, pubertal and carbohydrate metabolism disorders were diagnosed in patients with TD hereditary anemias, that confirms the necessity of regularly endocrine investigation. To detect impairment of carbohydrate metabolism investigation of fasting blood glucose, OGTT, and CGM is recommended; glycosylated hemoglobin measurement is not considered reasonable.

KEYWORDS: hypopituitarism; hypogonadism; diabetes mellitus; Diamond-Blackfan anemia; beta-thalassemia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндокринные нарушения могут развиваться как осложнения тяжелых соматических заболеваний, значительно снижая качество жизни пациентов. Частые гемотрансфузии у детей с наследственными анемиями приводят к перегрузке организма железом — вторичному гемохроматозу. Железо накапливается в различных органах, в том числе в железах внутренней секреции, вызывая нарушение их функции. Среди эндокринных осложнений описаны гипотиреоз, задержка роста, гипогонадизм, нарушения углеводного обмена и др. [1, 2]. В клинических рекомендациях ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Международное общество по детскому и подростковому диабету) гемохроматоз рассматривается как одна из причин развития СД [3].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Клинический случай 1.

Пациент Е с анемией Даймонда-Блекфена

В связи с жалобами на низкие темпы роста пациент был направлен на эндокринологическое обследование в 14-летнем возрасте.

Анамнез

Ребенок от 2-й беременности, первых срочных, самостоятельных родов. При рождении масса тела 2800 г, рост 48 см. Психомоторное развитие по возрасту. Наследственный анамнез по эндокринным заболеваниям не отягощен, все родственники выше 165 см, близкородственный брак родители отрицают. Рост матери 170 см, отца — 175 см.

В возрасте 2 мес выявлена апластическая анемия Даймонда-Блекфена (АДБ). До 2 лет мальчик находился на ежемесячной заместительной терапии эритроцитарной массой, далее до 7 лет получал метилпреднизолон

с полной медикаментозной компенсацией, с 7 лет вновь переведен на гемотрансфузии, отмечается высокая трансфузионная зависимость — ежемесячно получает заместительную терапию эритроцитарной массой.

В 10 лет выявлена тяжелая перегрузка железом печени (концентрация железа в паренхиме 15,64 мг/г). Весь период наблюдения с целью выведения избытка железа пациент регулярно получал деферазирокс в дозе 1000–1750 мг/сут (30–35 мг/кг).

При обследовании в 16 лет по данным МРТ выявлена крайняя степень перегрузки железом печени (концентрация железа в паренхиме 27,9 мг/г), умеренная — миокарда и гипофиза. При УЗИ брюшной полости отмечены признаки гепатоспленомегалии, диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы, внутрибрюшная лимфаденопатия. В биохимическом анализе крови — признаки перегрузки железом (ферритин 2620 мкг/л (N 15-200)), гепатита (аланинаминотрансфераза (АЛТ) 121 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 45 Ед/л (N до 40)). В связи с жалобами на прогрессирующую задержку роста направлен на эндокринологическое обследование.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В 14,2 года впервые осмотрен эндокринологом (табл. 1, рис. 1): рост в пределах нормы (SDS роста -1,70), половое созревание допубертатное. Выявлено отставание костного возраста (KB), допубертатные значения гонадотропинов и тестостерона; данных за гипотиреоз не получено; клинических признаков надпочечниковой недостаточности не выявлено, ИФР-1 в пределах возрастной нормы. Рекомендовано динамическое наблюдение.

При обследовании в детском эндокринологическом отделении в 16,3 года (табл. 1, рис. 1) впервые выявлена задержка роста (SDS роста -2,61) при отсутствии признаков полового созревания (Таннер 1); сохранялось

Таблица 1. Показатели физического развития и результаты лабораторных исследований пациента Е.

Возраст, лет	Рост, см (SDS)	Вес, кг (SDS имт)	Половой статус по Таннеру, объем тестискул	Костный возраст, годы	ТТГ, мкМЕ/мл	свТ4, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Прولاктин, мкМЕ/мл	ИФР-1, нг/мл (SDS)	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Тестостерон, нмоль/л	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л
14,2	148,0 (-1,70)	38,0 (-0,69)	P1G1, 2 мл	11,5	1,42	11,2	-	-	157,5 (-1,40)	1,53	1,25	0	-
16,3	155,0 (-2,61)	45,0 (0,63)	P1G1, 3 мл	12,5	1,6	12,0	566	300	141 (-3,28)	0,8	0,43	0,26	5,9–6,3
16,8 *	158,0 (-2,37)	49,0 (-0,32)	P2G2, 4 мл	13,1	1,5	6,0	<28	280	268 (-1,29)	0,6	<0,3	2,1	5,0
17,2 **	160,0 (-2,15)	49,0 (-0,58)	P2G2, 4 мл	-	-	12,3	73	-	374 (-0,48)	0,4	<0,3	1,0	6,5

*4 мес терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР), через месяц после 4-й инъекции препарата эфиров тестостерона.

**9 мес терапии рГР, 3 мес левотироксин 50 мкг, непостоянный прием кортефа, 6 мес без препаратов эфиров тестостерона.

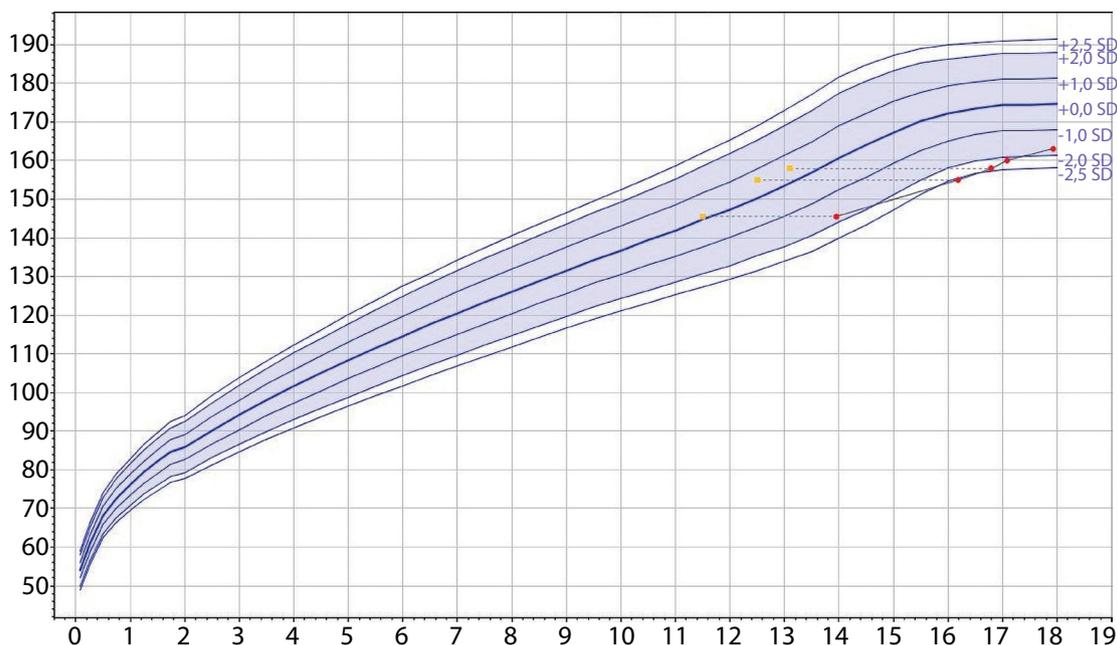


Рисунок 1. График роста пациента Е.

Примечание к рисунку: по вертикали — рост, см; по горизонтали — возраст, годы; измерения роста в соответствии с хронологическим (красные точки) и костным (желтые точки) возрастом.

отставание КВ (12,5 года от хронологического). При лабораторном исследовании выявлена нарушенная гликемия натощак; нарушений секреции пролактина, гормонов щитовидной железы и надпочечников не отмечено.

В связи с «нулевыми» значениями гонадотропинов при базальном исследовании был проведен тест с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона, получены допубертатные значения лютеинизирующего гормона (ЛГ) (табл. 2).

Учитывая задержку роста и низкий уровень инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1; $SDS = -3,28$), для подтверждения недостаточности соматотропного гомона (СТГ) после предварительной подготовки препаратом эфиров тестостерона проведены две СТГ-стимуляционные пробы (с клофелином и инсулином). Получены низкие пиковые значения СТГ в двух тестах — 5,73 и 6,42 нг/мл соответственно (в норме выше 10 нг/мл, по крайней мере в одной из точек).

Таким образом, по результатам обследования выявлены **недостаточность СТГ и нарушенная гликемия натощак** вследствие вторичного гемохроматоза на фоне

терапии трансфузиями изоэритроцитарной массы по поводу АДБ. Результаты теста с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона не позволили исключить **гипогонадотропный гипогонадизм**.

С 16,5 года инициирована терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР) в дозе 0,033 мг/кг. С целью инициации собственного полового созревания, а также дифференциальной диагностики гипогонадизма с задержкой полового созревания с 16,3 до 16,7 года получил 4 инъекции препарата эфиров тестостерона в дозе 80 мг.

В 16,8 года (табл. 1, рис. 1) на фоне терапии отмечалось улучшение показателей роста (SDS роста $-2,37$), прогрессия полового развития (Таннер 2) и КВ. По данным лабораторного обследования отмечена нормализация ИРФ-1 ($SDS = -1,29$), выявлены **вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм**. Назначена терапия левотироксидом 50 мкг/сут, гидрокортизоном 7,5 мг/сут (5,1 мг/м² площади поверхности тела).

В связи с выявлением гипергликемии натощак проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) (табл. 3): выявлен **сахарный диабет**, однако, учитывая

Таблица 2. Тесты с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона пациента Е. в 16,3 и 16,8 года

Возраст	Гормоны	0 ч	1 ч	4 ч
16,3 лет	ЛГ, мМЕ/мл	0,4	2,5	3,7
	ФСГ, мМЕ/мл	0,3	0,2	0,2
16,8 лет	ЛГ, мМЕ/мл	0,6	2,3	2,9
	ФСГ, мМЕ/мл	<0,3	0,1	0,4

Таблица 3. Пероральный глюкозотолерантный тест пациента Е. в 16,8 года

Возраст, лет	0 мин	60 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	6,8	10,8	11,9
Инсулин, мкМЕ/мл	38,2	86,5	247

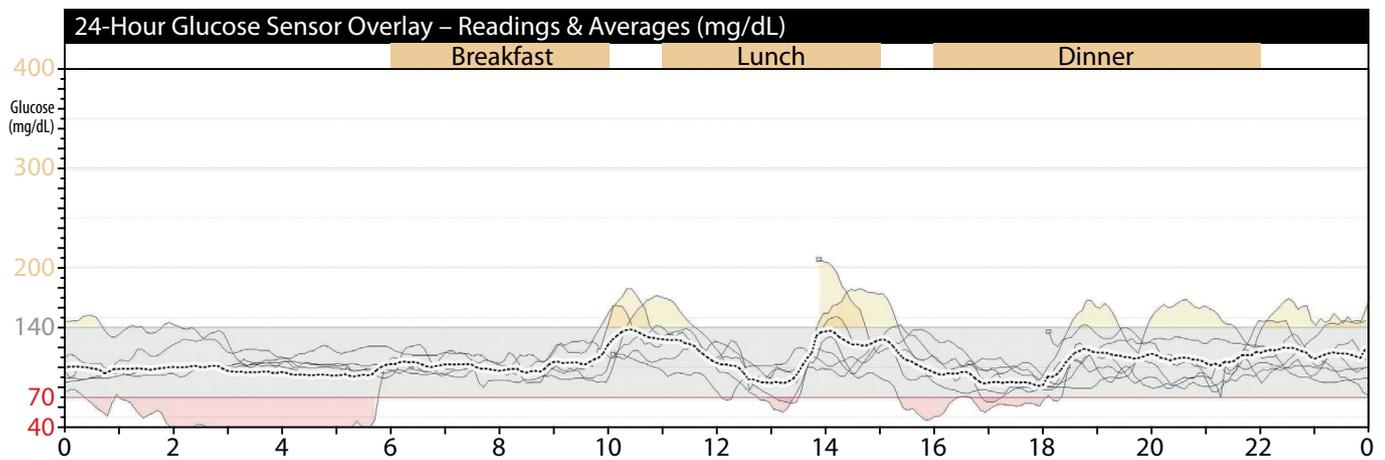


Рисунок 2. Результаты 5-дневного непрерывного мониторинга гликемии пациента Е.

Примечание к рисунку: 200 мг/дл = 11,1 ммоль/л, 140 мг/дл = 7,8 ммоль/л, 70 мг/дл = 3,9 ммоль/л, 40 мг/дл = 2,2 ммоль/л.

сохранную секрецию инсулина (38,2 мМЕ/мл), нормогликемию на фоне соблюдения диеты с ограничением углеводов с высоким гликемическим индексом, сахароснижающая терапия не была назначена, рекомендовано наблюдение в динамике.

В 17,2 лет (табл. 1, рис. 1) на фоне терапии рГР сохранялась тенденция к нормализации роста (SDS роста -2,15), половое созревание без динамики (Таннер 2). В гормональном статусе — нормальный уровень ИФР-1 (SDS=-0,48), эутиреоз на фоне заместительной терапии левотироксином, низкие значения кортизола и половых гормонов.

В течение 5 дней проводился непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) (рис. 2), выявлено эпизодическое повышение постпрандиальной гликемии до 11,7 ммоль/л (211 мг/дл). Средний уровень гликемии составил $6,2 \pm 1,8$ ммоль/л.

Диагноз и тактика ведения

Гипопитуитаризм (на момент наблюдения недостаточность СТГ, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, гипогонадотропный гипогонадизм) манифестировал у пациента со вторичным гемохроматозом на фоне АДБ в 16 лет. На основании проведенного в 17 лет обследования был установлен диагноз **сахарного диабета**. По результатам мониторинга гликемии сахароснижающая терапия не показана. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов. Решено продолжить терапию рГР, левотироксином, кортефом, эфиром тестостерона; дозы препаратов скорректированы.

Исход

Пациент с гипопитуитаризмом и сахарным диабетом вследствие перегрузки железом на фоне трансфузионно-зависимой АДБ продолжил получать рГР и препарат эфиров тестостерона; самостоятельно отменил прием левотироксина и кортефа. При обследовании в детском эндокринологическом отделении в 17,9 года рост пациента составил 163 см (+8 см за 1,5 года терапии рГР); убедительных данных за гипотиреоз (свободный тироксин (св.Т4) 15,6 пмоль/л) и гипокортицизм (базальный кортизол 266 нмоль/л) не получено. Гликемия в пределах целевых значений.

Клинический случай 2.

Пациентка А. с бета-талассемией

Пациентка с жалобами на задержку роста в возрасте 11 лет была направлена на консультацию к эндокринологу гематологом.

Анамнез

Девочка от близкородственного брака, первой беременности, срочных самостоятельных родов. При рождении масса тела 2900 г, рост 49 см. Рост матери 160 см, отца — 165 см.

В 3 года диагностирована бета-талассемия майор (большая форма) (БТМ), проведена спленэктомия. Наблюдается гематологом, ежемесячно проводится заместительная терапия эритроцитарной массой. Согласно заключению гематолога, отмечается перегрузка железом (данные МРТ и ферритина не представлены). В течение всего периода наблюдения обращали на себя внимание типичные для гемохроматоза изменения: выраженная гиперпигментация кожи, пальпаторно и по данным УЗИ определяемое увеличение печени, повышение активности печеночных трансаминаз (при первом обращении АЛТ 102 Ед/л, АСТ 757 Ед/л (N до 40)). В описываемый период пациентка получала хелаторную терапию (деферазирокс в дозе 1000–1250 мг/сут (20–40 мг/кг/сут)), гепатопротекторы и препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Результаты физического, лабораторного и инструментального исследования

При первом эндокринологическом обследовании в 11,5 года (табл. 4, рис. 3) выявлена задержка роста (SDS=-2,33) при своевременно начавшемся половом созревании (Таннер 2). КВ незначительно отставал от хронологического. В связи с низким уровнем ИФР-1 (SDS=-3,61) были проведены стимуляционные тесты с клофелином и инсулином — выявлена низкая пиковая секреция СТГ — максимально до 2,15 и 3,4 нг/мл соответственно, что подтвердило **недостаточность СТГ**. Данных за гипотиреоз и гипокортицизм не получено. При проведении МРТ гипофиза структурной патологии не выявлено, отмечены признаки перегрузки железом. В течение следующего года терапия рГР не была инициирована.

Таблица 4. Показатели физического развития и результаты лабораторных исследований пациентки А.

Возраст, лет	Рост, см (SDS)	Вес, кг (SDS имт)	Половой статус по Таннеру	Костный возраст, годы	ТТГ, мкМЕ/мл	свТ4, пмоль/л	Кортизол, нмоль/л	Пролактин, мкМЕ/мл	ИФР-1, нг/мл (SDS)	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пмоль/л	Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л
11,5	129,0 (-2,33)	30,3 (0,15)	B2P2	11	5,5	13,4	326	531	74 (-3,61)	0,8	1,9	139	3,7
12,5	133,8 (-2,71)	30,8 (-0,61)	B2P2	12	4,5	12,4	969	648	47 (-5,40)	2,5	3,2	100	-
13,0 *	135,5 (-2,93)	31,8 (-0,69)	B2P2	12	3,9	13	375	148	275 (0,01)	1,2	1,6	175	5,0
13,8 **	142,5 (-2,54)	32,0 (-1,78)	B2P2	13	3,7	14,5	384	489	184 (-1,55)	3,2	2,5	143	3,1
15,0 ***	147,4 (-2,32)	43,5 (0,05)	B3P2	13	3,4	14,5	211	565	153 (-2,55)	3,6	5,7	91	5,6

*3 мес терапии рГР.

**1 год терапии рГР.

***2 года 3 мес терапии рГР.

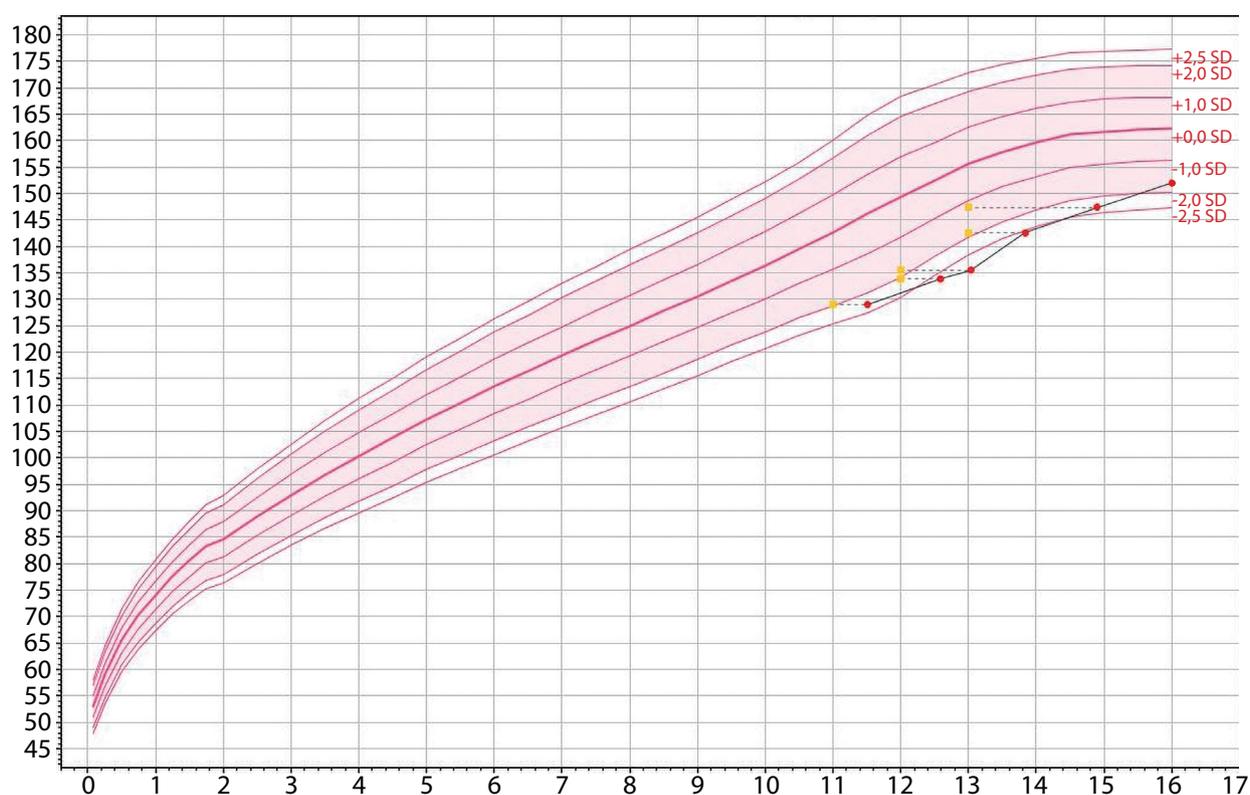


Рисунок 3. График роста пациентки А.

Примечание к рисунку: по вертикали — рост, см; по горизонтали — возраст, годы; измерения роста в соответствии с хронологическим (красные точки) и костным (желтые точки) возрастом.

В 12,5 года (табл. 4, рис. 3) отмечено нарастание степени задержки роста (SDS = -2,71), половое развитие без динамики (Таннер 2). КВ, как при предыдущем обследовании, незначительно отставал от хронологического. Данных за нарушение секреции других питуитарных гормонов, кроме СТГ, не получено; уровень половых гормонов соответствовал началу пубертата; отмечено прогрессирующее снижение ИФР-1 (SDS=-5,40).

С 12,8 года инициирована терапия рГР в дозе 0,033 мг/кг/сут.

В 13,0 года на фоне лечения рГР (табл. 4, рис. 3) отмечена нормализация уровня ИФР-1 (SDS=+0,01), остальные гормональные показатели в пределах возрастной нормы, КВ без динамики.

Отмечалось повышение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 7,1%, что было расценено как возможная

Таблица 5. Пероральные глюкозотолерантные тесты пациентки А. в 13 и 15 лет

Возраст, лет	Глюкоза, ммоль/л		
	0 мин	60 мин	120 мин
13,0 лет	5,2	-	6,4
15,0 лет	5,6	9,5	7,3

Таблица 6. Тесты с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона пациентки А. в 13,8 года

Гормоны/временная точка	0 ч	1 ч	4 ч
ЛГ, мМЕ/мл	3,4	9,4	16,8
ФСГ, мМЕ/мл	3,2	4,7	7,7

погрешность на фоне БТМ. По данным ПГТТ показатели гликемии в пределах нормы (табл. 5). Терапия рГР была продолжена.

В 13,8 года (табл. 4, рис. 3) на фоне терапии рГР отмечена положительная динамика: SDS роста = -2,54, скорость роста 8,7 см/год. В связи с отсутствием прогрессии полового развития (Таннер 2), низконормальным уровнем половых гормонов (табл. 4), проведен тест с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона, получен пубертатный уровень гонадотропинов (табл. 6).

В 15 лет случайно выявлено повышение глюкозы крови до 7,2 ммоль/л, пациентка была направлена на эндокринологическое обследование (табл. 4, рис. 3). Тенденция к нормализации роста сохранялась (SDS = -2,32), увеличилось отставание КВ от хронологического. Гормональные показатели без изменений, гликемия натощак в пределах нормы (табл. 4). При поведении ПГТТ гликемия натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы в пределах нормы (табл. 5); инсулин 10 мкЕд/мл (N 3-27) и С-пептид 725 пмоль/л (N 260-1730).

Пациентке был установлен НМГ на 5 дней (рис. 4), выявлены эпизодические подъемы гликемической кривой постпрандиального характера (максимальные значения 171 мг/дл (9,5 ммоль/л)). Средний уровень гликемии $6,1 \pm 0,8$ ммоль/л.

Диагноз и тактика ведения

Гипопитуитаризм (на момент наблюдения изолированная недостаточность СТГ) манифестировал у пациентки со вторичным гемохроматозом на фоне БТМ в 11 лет. На основании проведенного в 15 лет обследования был установлен диагноз **нарушенная толерантность к глюкозе**. По результатам мониторинга гликемии сахароснижающая терапия не была показана. Было рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, продолжить терапию рГР. С учетом увеличения массы тела и низкого уровня ИРФ-1 скорректирована доза рГР.

Исход

Пациентка с недостаточностью СТГ и нарушенной толерантностью к глюкозе вследствие перегрузки железом на фоне трансфузионно-зависимой БТМ продолжает наблюдаться у эндокринолога по месту жительства. Со слов матери, девочка прекратила терапию рГР через 3 мес после описанного визита в 15 лет; в 16 лет рост девочки составил 152 см; патологические значения гликемии повторно не выявлялись; сахароснижающая терапия не назначалась; в связи с отсутствием прогрессирования полового созревания в 16 лет начата терапия валериатом эстрадиола.

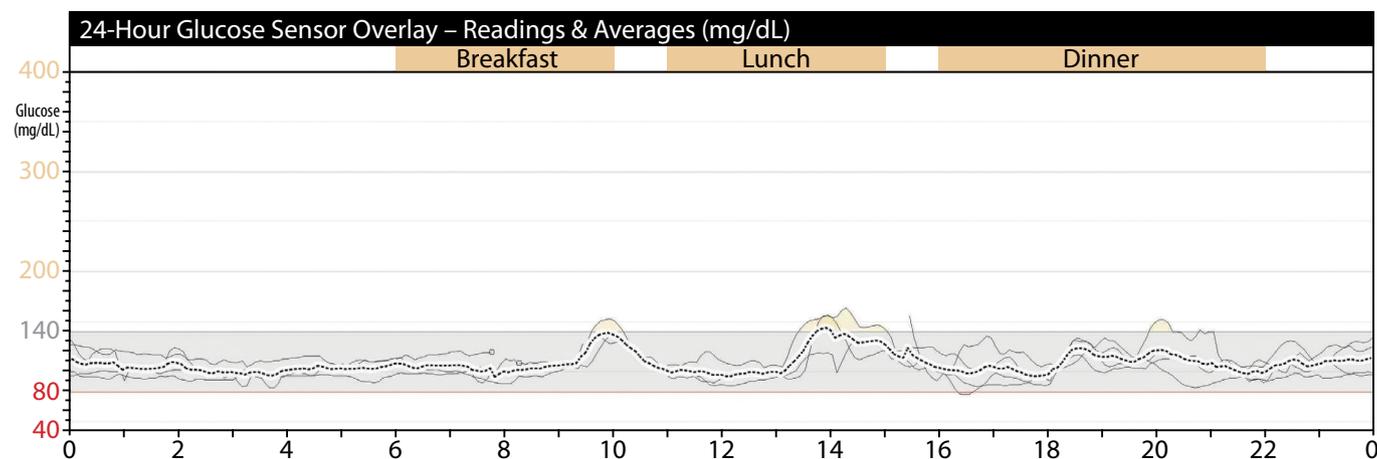


Рисунок 4. Результаты 5-дневного непрерывного мониторинга гликемии пациентки А.

Примечание к рисунку: 140 мг/дл = 7,8 ммоль/л, 80 мг/дл = 4,5 ммоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

АДБ — это редкая форма врожденной аплазии кроветворения, развивающаяся в результате апоптоза предшественников эритроцитов в костном мозге, обусловленная мутацией одного из генов, кодирующих рибосомальные белки. Классический вариант АДБ выявляется у 7 из 1 млн живых новорожденных. Основными методами лечения на настоящий момент являются: регулярные трансфузии эритроцитарной массы, длительная глюкокортикоидная терапия или аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток [2, 4].

У пациентов с ДБА в половине случаев выявляются сопутствующие врожденные пороки развития черепа, верхних конечностей, сердца, мочеполовой системы, воспалительные изменения слизистой ротовой полости [4]. В литературе описаны сопутствующие АДБ эндокринные заболевания, обусловленные, по-видимому, как основным заболеванием, так и методами лечения (вторичная перегрузка железом, ятрогенный синдром Кушинга). Ввиду низкой встречаемости АДБ на момент написания статьи системные данные о сопутствующей эндокринной патологии ограничены [5, 6].

По результатам анализа регистра пациентов с АДБ в Северной Америке, включающего данные 57 человек (38 — с постоянными трансфузиями, 12 — глюкокортикоидзависимые и 7 — в ремиссии), 53% пациентов имели по крайней мере одно эндокринное осложнение, в т.ч. надпочечниковую недостаточность (32%), гипогонадизм (29%), гипотиреоз (14%), дефицит гормона роста (7%), сахарный диабет (2%), несахарный диабет (2%). Из 33 пациентов с доступными антропометрическими данными 10 имели задержку роста (SDS роста ниже -2,0). У 50% выявлялись дефицит или недостаточность витамина D. Все осложнения, кроме надпочечниковой недостаточности, чаще встречались у пациентов, постоянно нуждавшихся в трансфузиях донорской эритроцитарной массы [2]. Также на фоне перегрузки железом описано развитие гипопаратиреоза [7].

Согласно данному регистру, случай развития 4 сопутствующих эндокринных заболеваний у одного пациента с АДБ является редким. При поиске информации в базах PubMed, EMBASE, GoogleScholar не было найдено клинических случаев пациентов с АДБ и развившимися на фоне трансфузионной терапии нарушениями углеводного обмена.

Бета-талассемия — наиболее часто встречающаяся наследственная анемия, которая характеризуется нарушением синтеза бета-цепей гемоглобина. Клинически это нарушение проявляется анемией различной степени тяжести. Наиболее тяжелая форма — БТМ, с менее выраженными проявлениями — бета-талассемия интермедия и минор (промежуточная и малая формы). Также возможны бессимптомные формы. Ежегодная встречаемость бета-талассемии, сопровождающейся клиническими проявлениями, в мире составляет около 1 на 100 000 человек, а в Европе — 1 на 10 000 человек [8].

Трансфузии эритроцитарной массы являются одним из основных методов лечения. Вследствие частых трансфузий гематологические пациенты со временем формируют осложнения нарастающей перегрузки железом: различные эндокринопатии, фиброз печени и функциональные нарушения сердца. Для выявления

перегрузки железом проводятся исследование ферритина, биопсия печени, МРТ печени и сердца [8].

У пациентов с высокой концентрацией железа в печени при БТМ продемонстрирована высокая распространенность эндокринопатий, среди детей младше 12 лет она составила 23,3% [9]. К наиболее распространенным эндокринопатиям у детей с БТМ относятся гипотиреоз (9,2%), нарушения углеводного обмена (7,5%) и гипопаратиреоз (6,7%) [9]. В более старшем возрасте отмечена также высокая распространенность задержки роста (в зависимости от базы данных — от 8 до 14%), гипогонадизма (от 50 до 97,7%) и сахарного диабета (от 0 до 41%), с наибольшим числом случаев среди пациентов старшего возраста и высоким уровнем ферритина плазмы, причем статистически значимо большее число случаев зафиксировано у пациентов, получающих гемотрансфузии [8].

Для пациентов с высокой концентрацией ферритина типичен наибольший риск эндокринных осложнений [9]. Так как организм не может освободиться от железа самостоятельно, для его выведения с мочой и стулом используются хелаторы — препараты, связывающие железо. Применение хелаторов может быть ограничено в связи со сложностью введения парентеральных форм и выраженностью побочных эффектов [8]. Использование комбинированных схем хелатотерапии по сравнению с монотерапией приводит к значительному снижению распространенности эндокринопатий. Отмечено также, что на фоне терапии хелаторами железа отдельные эндокринопатии могут носить обратимый характер [9].

Таким образом, в описываемых нами клинических случаях у пациентов с перегрузкой железом на фоне трансфузионно-зависимых наследственных анемий выявлены наиболее типичные для этого состояния эндокринопатии. У обоих пациентов диагностированы недостаточность СТГ, нарушения полового созревания (гипогонадотропный гипогонадизм у пациента с АДБ и остановка полового созревания на стадии Таннер 2 у пациентки с БТМ) и нарушения углеводного обмена (сахарный диабет и нарушенная толерантность к глюкозе). У первого пациента также были зафиксированы вторичный гипотиреоз и гипокортицизм, самопроизвольно купировавшиеся при наблюдении, вероятно, вследствие проводимой хелаторной терапии.

Задержка роста и дефицит гормона роста

Данные по лечению задержки роста при АДБ ограничиваются единственным опубликованным исследованием, в котором было проведено сравнение показателей роста 19 пациентов, получавших рГР, и 44 пациентов без лечения. Было продемонстрировано, что дети, которым назначалась терапия рГР, исходно имели выраженную задержку роста по сравнению с популяционными нормативами; в течение 4 лет на фоне лечения скорость роста значительно увеличивалась; и через 2 года терапии значение SDS роста статистически значимо не отличалось от других пациентов [10].

В связи с высокой распространенностью БТМ причины нарушений роста при этой анемии изучены достаточно хорошо. Считается, что задержка роста при БТМ имеет мультифакториальный генез — развивается вследствие влияния гипоксии на фоне хронической анемии, перегрузки железом гипофиза и токсичности хелаторной терапии. Но если вследствие первых двух причин формируется

пропорциональная задержка роста, то побочным эффектом хелаторной терапии, в частности дефероксамина, является диспропорциональная туловищная низкорослость с платиспондилией (уплощение тел позвонков) и дисплазией длинных трубчатых костей [1, 8].

В 2021 г. был проведен метаанализ, объединивший данные 74 исследований с 1978 по 2019 гг., по результатам которого у 41,1% пациентов с БТМ выявлено отставание роста от среднеродительского, у 48,9% — низкорослость в соответствии с традиционными критериями (SDS роста ниже -2,0), а у 26,6% — дефицит СТГ (определялся как пик СТГ в ходе стимуляционного теста ниже 5 нг/мл) [11].

Мнения о целесообразности назначения рост-стимулирующей терапии пациентам с БТМ и недостаточностью СТГ весьма неоднозначны. Так как у пациентов с задержкой роста выявляются относительно низкие уровни ИРФ-1, предполагается, что основной причиной снижения скорости роста является снижение производства ИРФ-1 печенью. В 2020 г. опубликован Кохрановский обзор, объединивший результаты исследований эффективности терапии рГР при БТМ с доказанной недостаточностью СТГ. Согласно литературным данным, на терапии рГР отмечается улучшение отдельных антропометрических показателей, в частности скорости роста, в течение первого года лечения, однако отсутствуют исследования, которые бы продемонстрировали влияние терапии на конечный рост пациентов [12].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению эндокринопатий при БТМ, рекомендуемая доза рГР составляет 0,025–0,05 мг/кг. Принципы диагностики и наблюдения в период лечения не отличаются от других причин СТГ-недостаточности [1].

В описываемых клинических случаях пациенты получали рГР в дозе 0,033 мг/кг. На этом фоне отмечена нормализация значений ИРФ-1, но они оставались ниже среднепопуляционных для соответствующего возраста, пола и стадии полового созревания. Можно предположить, что небольшой ростовой эффект терапии отчасти обусловлен этим фактором, и титрация дозы рГР в пределах рекомендуемого диапазона под контролем уровня ИРФ-1 могла бы способствовать большей прибавке роста. В то же время необходимо отметить, что к 18-летию рост пациента с АДБ достиг нижней границы популяционной нормы, и с учетом открытых зон роста и терапии рГР ожидается, что пациент продолжит расти. У девочки с БТМ к 16 годам рост на фоне терапии рГР также достиг нормальных значений.

Гипотиреоз

Аналогично другим эндокринопатиям, наличие гипотиреоза зависит от наличия гемохроматоза. Согласно метаанализу 2021 г., распространенность тотального гипотиреоза у пациентов, зависимых от трансфузий, составляет 16,22%, у независимых — 7,22% [13]. Интересно, что по данным Малазийского исследования, где распространенность гипотиреоза у пациентов с БТМ составила 21,6%, более чем в половине случаев был подтвержден центральный гипотиреоз [14].

У пациента в первом клиническом случае в период наблюдения был выявлен центральный гипотиреоз, по поводу чего была назначена терапия левотироксином. Однако после самостоятельной отмены терапии пациентом в 17,9 лет диагноз не подтвердился.

Гипопаратиреоз

В исследовании, прицельно изучавшем нарушения кальций-фосфорного обмена у детей с БТМ, первичный гипопаратиреоз был выявлен у 3,4%, субклинический — у 52,3%, а вторичный — у 34% [15]. Считается, что причиной гипопаратиреоза может быть как перегрузка паращитовидных желез железом, так и подавление секреции паратгормона вследствие повышенной резорбции костной ткани при активном гемопоэзе на фоне хронической анемии [1]. В описываемых клинических случаях нарушений кальций-фосфорного обмена не выявлено.

Гипогонадизм

Распространенность гипогонадизма составляет 27,6% [16]. Обычно развивается центральный гипогонадизм вследствие перегрузки железом гипофиза. Гипогонадизм может манифестировать в любом возрасте: как задержка пубертата или остановка полового созревания у подростка с самостоятельной инициацией пубертата, а также как вторичная аменорея или снижение либидо и эректильная дисфункция во взрослом возрасте. Необходимо учитывать, что гипогонадизм повышает риск остеопороза [17].

Нарушения полового созревания у описываемых пациентов манифестировали как задержка полового созревания. После подтверждения диагноза пациент с АДБ начал получать препарат эфиров тестостерона в стандартных для периода инициации полового созревания дозах. В противоположность этому, у пациентки с БТМ отмечен пубертатный подъем ЛГ в ходе теста с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона, что предполагало дальнейшее самостоятельное половое созревание. Однако, судя по тому, что в 16 лет пациентке была назначена терапия валериатом эстрадиола, можно говорить об остановке полового созревания.

Нарушения углеводного обмена

Диабет, ассоциированный с гемохроматозом, развивается в результате сочетания нарушения секреции инсулина пораженными бета-клетками и формирования инсулинорезистентности при перегрузке железом мягких тканей [18].

По данным метаанализа 2019 г., включавшего данные 44 ранее опубликованных исследований, распространенность СД среди пациентов с БТМ составила 6,5% (с максимальным показателем 7,5% на Ближнем Востоке), нарушенной гликемии натощак — 17,2%, нарушенной толерантности к глюкозе — 12,5% [18].

С возрастом отмечается увеличение распространенности и степени тяжести нарушений углеводного обмена. При обследовании взрослых пациентов с недавно выявленным СД обращает на себя внимание более ранняя манифестация СД у женщин по сравнению с мужчинами, инсулинорезистентность и частое сочетание с другими осложнениями гемохроматоза. Отмечено также, что нарушения углеводного обмена при гемохроматозе у детей чаще и более тяжело проявляются при более выраженной перегрузке железом и при дефиците цинка [18, 19].

Для оценки состояния углеводного обмена у пациентов с БТМ рекомендуется вычислять индекс НОМА, однако существенным недостатком данного метода является отсутствие референсных значений для пациентов с БТМ. Также каждые 6 мес рекомендуется проводить исследование цинка [20].

Критерии диагностики нарушений углеводного обмена при гемохроматозе не отличаются от таковых у пациентов без гематологических заболеваний, однако до сих пор остается дискуссионным, какой метод подходит для скрининга [3, 20]. Например, международные клинические рекомендации, кроме исследования гликемии каждые 6 мес, рекомендуют проводить ПГТТ в 10, 12, 14 и 16 лет, а затем ежегодно [1], либо ежегодно, начиная с 10 лет [18]. Но даже при ежегодном проведении ПГТТ можно пропустить нарушения углеводного обмена, которые могут проявляться постпрандиальными гипергликемиями в домашних условиях, в частности, у ряда пациентов фиксируются гипергликемии в течение 2 ч после приема глюкозы. В связи с этим использование систем НМГ является более показательным [20].

Выбор критерия компенсации углеводного обмена при сахарном диабете и хронической анемии также затруднен. Как отмечено в клинических рекомендациях, уровень HbA_{1c} является «слабым» маркером. Рекомендуется рассматривать в качестве альтернативного метода измерение фруктозамина, который отражает показатели гликемии за предшествующие 2–3 нед [20].

У описываемых пациентов впервые нарушение углеводного обмена было диагностировано на основании случайного выявления гипергликемии натощак, что демонстрирует достаточную эффективность этого исследования в качестве скринингового. В то же время стандартный ПГТТ оказался полезен лишь для выявления сахарного диабета у пациента с АДБ. Но при преддиабете, как продемонстрировано в случае с пациенткой с БТМ, ПГТТ не совсем отражает состояние углеводного обмена. У данной пациентки нарушенная толерантность к глюкозе была диагностирована по данным НМГ (подъемы гликемии до 9,5 ммоль/л), хотя в ходе ПГТТ гликемия натощак и через 2 ч после еды соответствовала нормальным значениям.

Уровень инсулина у пациентов свидетельствовал об инсулинорезистентности, что типично для нарушений углеводного обмена на фоне гемохроматоза. Исследование HbA_{1c} нами не проводилось в связи с высокой трансфузионной зависимостью пациентов (эритромаасса вводится ежемесячно). Позволит ли уровень фруктозамина адекватно оценить компенсацию углеводного обмена у подобных пациентов, вызывает сомнения, так как для данного показателя отсутствуют стандартизированные целевые значения.

Клинические рекомендации по лечению эндокринопатий при бета-талассемии

В 2013 г. были приняты международные Клинические рекомендации по лечению эндокринопатий при бета-талассемии. Рекомендуется каждые 6–12 мес проводить антропометрические измерения: при первом обследовании записывать рост родителей и рассчитывать среднеродительский рост; на каждом визите измерять рост стоя и сидя, массу тела и окружность головы (первые 2 года жизни); рассчитывать скорость роста за год, индекс массы тела и соотношение верхний/нижний сегмент; оценивать показатели роста по этническим нормативам или нормативам Всемирной организации здравоохранения; оценивать половой статус по Таннеру [1].

Задержку роста рекомендуется диагностировать не только при выявлении показателя линейного роста ниже 3-го центиля или $-2SD$, но и при снижении скорости

роста за 6–12 мес ниже 25-го центиля, а также при отставании роста от среднеродительского [1].

Помимо роста и полового статуса, необходимо ежегодно оценивать следующие показатели:

- ТТГ, свТ4;
- кальций общий и ионизированный, фосфор, магний, щелочная фосфатаза;
- глюкоза и инсулин с расчетом индекса НОМА; при выявлении нарушенной глюкозы натощак — проведение ПГТТ;
- ИРФ-1 как индикатор секреции СТГ, но при оценке учитывать, что состояние печени и нарушение питания могут влиять на эти показатели;
- цинк в сыворотке или волосах (в отдельных случаях);
- КВ (рентгенография кисти с лучезапястными суставами);
- рентгенография бедра и позвоночника при диспропорциональном телосложении, чтобы исключить платиспондилию или дисплазию хрящей метафиза;
- ЛГ, ФСГ и половые стероиды в подростковом возрасте [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют развитие наиболее распространенных эндокринных осложнений у пациентов с трансфузионно-зависимыми анемиями — нарушения роста, полового созревания и углеводного обмена. Это подчеркивает необходимость регулярного эндокринологического обследования подобных пациентов для оценки антропометрических, биохимических, гормональных и рентгенологических показателей. Нарушения функции желез внутренней секреции могут носить обратимый характер на фоне хелаторной терапии. Своевременное выявление недостаточности СТГ и назначение терапии позволяют достигать нормальных показателей конечного роста. Нарушения полового созревания требуют наблюдения и дифференциальной диагностики с конституциональной задержкой полового созревания. С целью выявления нарушений углеводного обмена рекомендуется проводить исследование гликемии натощак, а при выявлении пограничных или патологических значений — ПГТТ и НМГ; исследование гликированного гемоглобина нецелесообразно.

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. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, ведение пациентов, написание статьи; Бугакова Е.С. — ведение пациентов, подготовка обзора литературы и описания клинического случая; Писарева Е.А. — ведение пациентов, подготовка описания клинического случая; Тихонович Ю.В. — ведение пациентов, внесение правки. 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 информированные согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Sanctis V, Soliman A, Elsedfy H, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):8. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107808>
- Lahoti A, Harris YT, Speiser PW, et al. Endocrine Dysfunction in Diamond-Blackfan Anemia (DBA): A Report from the DBA Registry (DBAR). *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(2):306-312. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25780>
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(S27):7-19. doi: <https://doi.org/10.1111/vedi.12773>
- Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07269.x>
- Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, et al. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: A case-control study. *Am J Hematol.* 2009;84(11):729-732. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.21541>
- Willig T-N, Niemeyer CM, Leblanc T, et al. Identification of New Prognosis Factors from the Clinical and Epidemiologic Analysis of a Registry of 229 Diamond-Blackfan Anemia Patients. *Pediatr Res.* 1999;46(5):553-561. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199911000-00011>
- Ruggiero RA, Iqbal QZ, Akram A, et al. A Rare Case of Hypoparathyroidism and Myxedema Coma in a Patient With Diamond-Blackfan Anemia. *Cureus.* 2021;13(11):e19941. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.19941>
- Betts M, Flight PA, Paramore LC, et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clin Ther.* 2020;42(2):322-337.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>
- Mahmoud RA, Khodeary A, Farhan MS. Detection of endocrine disorders in young children with multi-transfused thalassemia major. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01116-2>
- Howell JC, Joshi SA, Hornung L, et al. Growth hormone improves short stature in children with Diamond-Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(3):402-408. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25341>
- Arab-Zozani M, Kheyrandish S, Rastgar A, Miri-Moghaddam E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in β -thalassemia Major Patients. *Ann Glob Health.* 2021;87(1):48. doi: <https://doi.org/10.5334/aogh.3184>
- Ngim CF, Lai NM, Hong JY, et al. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;42(2):322-337. e2. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012284.pub3>
- Haghpanah S, Hosseini-Bensenjan M, Sayadi M, et al. The Prevalence of Hypothyroidism among Patients With β -Thalassemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional Studies. *Hemoglobin.* 2021;45(5):275-286. doi: <https://doi.org/10.1080/03630269.2021.2003382>
- Seow CE, Goh AS, Lim SL. High prevalence of central hypothyroidism among patients with transfusion dependent thalassemia in Hospital Pulau Pinang: A cross sectional study. *Med J Malaysia.* 2021;76(6):799-803.
- Majid H, Jafri L, Ahmed S, et al. Unique classification of parathyroid dysfunction in patients with transfusion dependent thalassemia major using Nomogram-A cross sectional study. *Ann Med Surg.* 2019;45:22-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.07.016>
- Singh P, Samaddar S, Parakh N, et al. Pubertal Development and its Determinants in Adolescents With Transfusion-Dependent Thalassemia. *Indian Pediatr.* 2021;58(7):635-638. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2258-7>
- Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(3):e162-169. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000307>
- De Sanctis V, Soliman A, Tzoulis P, et al. The clinical characteristics, biochemical parameters and insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in 25 transfusion dependent β -thalassemia (TDT) patients recently diagnosed with diabetes mellitus (DM). *Acta Biomed.* 2022;92(6):e2021488. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.12366>
- Mousa SO, Abd Alsamia EM, Moness HM, Mohamed OG. The effect of zinc deficiency and iron overload on endocrine and exocrine pancreatic function in children with transfusion-dependent thalassemia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):468. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02940-5>
- De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. The ICET-A Recommendations for the Diagnosis and Management of Disturbances of Glucose Homeostasis in Thalassemia Major Patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016058. doi: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.058>

Рукопись получена: 13.07.2022. Одобрена к публикации: 27.07.2022. Опубликовано online: 30.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; SPIN-код: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Бугакова Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Bugakova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/000-0003-0256-9797>; SPIN-код: 2300-5396; e-mail: bugakova.ekaterina@gmail.com

Писарева Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Pisareva, MD, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4184-2605>; SPIN-код: 7463-2105; e-mail: pisarevaea@rambler.ru

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; SPIN-код: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Бугакова Е.С., Писарева Е.А., Тихонович Ю.В. Эндокринные нарушения у пациентов с трансфузионно-зависимыми наследственными анемиями // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 121-130. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13149>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Bugakova ES, Pisareva EA, Tikhonovich YV. Endocrine disorders in patients with transfusion-dependent hereditary anemias. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):121-130. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13149>

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

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

Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Россия

Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических нарушений у детей и подростков в Российской Федерации неуклонно растет, что требует от специалистов здравоохранения поиска новых методов лечения и профилактики. Лечение детского ожирения должно базироваться на комплексном подходе, включающем диетотерапию, расширение физической активности, поведенческую терапию и психологическое сопровождение. Для повышения эффективности формирования новых пищевых привычек и правильного пищевого поведения, а также с целью повышения приверженности детей и подростков к лечению используется медикаментозная терапия ожирения, направленная в первую очередь на снижение аппетита. Учитывая эффективность и безопасность аналогов глюкагоноподобного пептида 1 (лираглутида) у подростков, а также небольшое количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, данный препарат является перспективным в комплексном лечении детского ожирения. В данном обзоре представлен анализ научной литературы по немедикаментозным и медикаментозным методам терапии ожирения у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диетотерапия; физическая активность; лираглутид; детское ожирение.

MODERN STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF CHILDHOOD OBESITY

© Olga V. Vasyukova*, Pavel L. Okorokov, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The prevalence of obesity and related metabolic disorders in children and adolescents in the Russian Federation is steadily increasing, which requires healthcare professionals to search for new methods of treatment and prevention. The treatment of childhood obesity should be based on a comprehensive approach, including diet therapy, increased physical activity, behavioral therapy and psychological support. To increase the effectiveness of the formation of new eating habits and proper eating behavior, as well as to increase the adherence of children and adolescents to treatment, drug therapy of obesity is used, aimed primarily at reducing appetite. Considering the efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 analog (Liraglutide) in adolescents, as well as a small number of gastrointestinal side effects, this drug is promising in the complex treatment of childhood obesity. This review presents an analysis of the literature on non-medicated and drug-based methods of treatment of childhood obesity.

KEYWORDS: diet; physical activity; liraglutide; pediatric obesity.

ПРОБЛЕМА ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Ожирение у детей и подростков в настоящее время является самым частым эндокринным заболеванием в России и мире. Несмотря на различные стратегии и предпринимаемые усилия, распространенность ожирения неуклонно растет [1]. Один из самых печальных трендов — увеличение ожирения среди детей младшего возраста (до 5 лет), а также рост числа морбидных форм в педиатрической популяции [2]. Опасность детского ожирения заключается в его недооценке как родителями и обществом в целом, так и врачами разных специальностей. Из века в век, на фоне войн, инфекционных эпидемий и голода пухлый малыш символизировал здоровье и благополучие. В XX в., в условиях избытка высококалорийной пищи и снижения повседневной активности, генетические основы «бережливого фенотипа» привели к быстрому распространению неинфекционной эпиде-

мии — ожирения. Однако сознание общества, культурные традиции семьи и отдельных народов до настоящего времени ошибочно не дают усомниться в большей «успешности» для жизни пухлого ребенка. Как результат — позднее первичное обращение к детскому эндокринологу с уже выраженными, морбидными, метаболически осложненными формами заболевания. Но вместе с тем и среди врачебного сообщества до настоящего времени отсутствует единый подход к ребенку с избытком массы тела, и в первую очередь это «гиподиагностика» ожирения, о чем свидетельствуют низкие показатели выявляемости заболевания в нашей стране, по данным официальной статистики, по сравнению с результатами активных эпидемиологических исследований в отдельных регионах.

Другими словами, при отсутствии жалоб на избыточную массу тела данный диагноз зачастую не выставляется при обращении ребенка по поводу ОРЗ, ЛОР-патологии,

нарушений менструального цикла, гастрита и др. Длительные наблюдения показали, что раннее начало ожирения связано с развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, причем доклинические проявления возникают в подростковом возрасте и в конечном итоге приводят к увеличению смертности во взрослом возрасте [3, 4]. Этому способствует и тот факт, что при отсутствии своевременного вмешательства детское ожирение «взрослеет» вместе с ребенком, приводя к развитию морбидных форм во взрослом состоянии [5]. Кроме того, ожирение зачастую сопровождается социальной стигматизацией и психологическими расстройствами, что, безусловно, ухудшает качество жизни детей, вплоть до полного отчуждения и самоизоляции. Поэтому ожирение у детей и подростков является серьезным, сложным и хроническим заболеванием, признанным таковым ведущими мировыми профессиональными сообществами [6, 7]. И если мы признаем ожирение хроническим заболеванием, то каждый ребенок с ним должен быть диагностирован, и в каждом случае необходимо определить программу индивидуальной терапии. Оправданность такого вмешательства доказана в длительных наблюдательных исследованиях: уменьшение массы тела у детей с ожирением снижает риск развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии во взрослом состоянии [8, 9]. Поэтому профилактика и лечение ожирения как можно раньше имеют первостепенное клиническое значение и социальную значимость.

В обзоре рассмотрены современные подходы к лечению детского ожирения. Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, Medline, eLibrary, EMBASE, Google Scholar и Cochrane library.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Эффективное лечение детского ожирения возможно только при комплексном и длительном воздействии, направленном на модификацию образа жизни как самого ребенка, так и членов его семьи. Основу терапии ожирения составляют мероприятия по изменению рациона питания, расширению двигательной активности, а также психологическая коррекция, направленная на профилактику или лечение нарушений пищевого поведения.

Эффективность различных стратегий по модификации образа жизни у детей с ожирением оценена в многочисленных исследованиях и метаанализах [10–13]. Модификация образа жизни, основанная на школьных образовательных программах, в течение 6–72 мес приводит к снижению индекса массы тела (ИМТ) у детей с ожирением в среднем на 0,35 кг/м² [10]. Анализ клинических данных более 23 тысяч детей в возрасте от 6 до 12 лет с ожирением, которым в течение 6 мес проводились обучающие мероприятия по формированию здорового образа жизни в образовательных учреждениях, продемонстрировал снижение ИМТ на 0,86 кг/м² (95% доверительный интервал (ДИ) -1,59–0,14) и уменьшение окружности талии на 3,2 см (95% ДИ -6,34–0,07) [11]. В метаанализе Н. Mandy и соавт., включившем 12 исследований, продемонстрировано, что снижение ИМТ у детей с ожирением на фоне модификации образа жизни

в течение 6 мес составило 0,24 кг/м² (95% ДИ -0,62–0,14). Повышение уровня физической активности несет дополнительные преимущества в виде улучшения показателей метаболического профиля: повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, снижения уровня гликемии и инсулина натощак [12]. У детей с ожирением до 6-летнего возраста модификация образа жизни в течение 6–12 мес позволяет добиться снижения Z-критерия ИМТ на 0,3 (95% ДИ -0,4–0,2) в течение первого года; на 0,4 (95% ДИ -0,6–0,2) — в течение 12–18 мес; на 0,3 (95% ДИ -0,4–0,1) в течение 2 лет [13].

ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

Большинство детей и подростков с ожирением и избыточной массой тела не готовы инициировать изменения в образе жизни и пищевом поведении в связи с наличием нарушений в эмоционально-волевой сфере, повышенным уровнем тревожности, раздражительностью и лабильностью настроения. Стимулом к приему пищи зачастую являются не голод, а тревога, плохое настроение, разочарование, обида, одиночество или скука. Важную роль в развитии ожирения играют негативные эмоции, возникающие у детей в результате межличностных отношений в школе, семье, среди друзей: чувство вины, раздражения, злости, беспомощности, обескураженности, разочарования, ревности. При анализе эмоционального статуса пациентов с ожирением отмечено, что они испытывают большие трудности с выражением эмоций (алекситимия) [14]. Также обращают на себя внимание такие психологические особенности, как импульсивность, склонность к категоричному мышлению и неудовлетворенность образом тела [15].

Таким образом, медико-психологическое консультирование и сопровождение являются важнейшими факторами, обеспечивающими эффективность любых стратегий по модификации образа жизни и снижению веса. Психологическая диагностика и сопровождение детей с ожирением помогают своевременно выявлять и корректировать отклонения в эмоциональной сфере, формировать и поддерживать мотивацию. Одной из основных проблем в лечении ожирения является неспособность пациентов удерживать достигнутые результаты в уменьшении веса, срывы и постепенный обратный набор веса. Наиболее частыми психологическими причинами этого являются нарушение способности к длительным систематическим усилиям и недостаточная приверженность к новому образу жизни.

К наиболее распространенным методам психологической коррекции относятся когнитивно-поведенческая терапия, коррекция психоэмоционального дисбаланса, коррекция пищевого поведения (коррекция привычки), обучение стратегиям, направленным на удержание результата, гештальт-терапия. Учитывая важнейшую роль семьи в формировании здорового образа жизни, современные стратегии лечения детского ожирения включают семейные поведенческие программы [16, 17]. Так, в работе D.E. Wilfley и соавт. активная психологическая и социальная поддержка семьи способствовала достижению клинически значимого изменения массы тела у детей по сравнению с контрольной группой [17].

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Современное направление диетотерапии при ожирении включает нормокалорийное питание, сбалансированное по всем нутриентам [18]. Диета не должна нарушать физическое и психическое развитие ребенка, препятствовать выполнению физических нагрузок, а рацион должен обеспечивать достаточное насыщение и при этом быть вкусным и разнообразным. Оптимальный для детей и подростков суточный рацион должен состоять из 3 основных приемов пищи с горячим блюдом и 1–2 дополнительных (второй завтрак, полдник). Распределять приемы пищи необходимо с учетом особенностей режима дня (занятия в школе, спортивные секции, кружки и т.д.). Подходы должны быть индивидуальными и гибкими. По энергетической ценности завтрак должен составлять 20–25% суточной энергетической потребности, обед — 30–35%, ужин — 15–20%. На дополнительные приемы пищи выделяется: на второй завтрак — 5–10% суточного количества калорий, на полдник — 10–15%. Основные приемы пищи должны обеспечить достаточное поступление макронутриентов: белков, жиров и углеводов. На завтрак следует готовить кашу, блюда из яиц, творог, горячий напиток. Обед должен включать 3–4 блюда: салат, суп, второе (с обязательным включением мяса или рыбы), напиток. Полдник обычно состоит из молочного продукта (творожное блюдо, йогурт, кефир и др.), хлебобулочного изделия или выпечки, фруктов или ягод. Ужин обязательно должен включать горячее блюдо (овощное, крупяное, творожное и т.п.) и горячий напиток. В качестве перекуса детям можно рекомендовать фрукты, сухофрукты, орехи (в небольшом количестве), кисломолочные напитки (йогурт питьевой, кефир, ряженку и др.), зерновые батончики, смузи, хлебцы. Наиболее подходящими способами приготовления пищи являются отваривание, тушение, запекание, приготовление на пару [19].

Строгие диетические ограничения могут приводить к формированию нарушений пищевого поведения по ограничительному и экстернальному типам, поэтому изменения в питании детей следует вводить постепенно с активным использованием психологической поддержки при необходимости.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Регулярная физическая активность необходима для эффективного контроля массы тела и профилактики избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте. Поддержание достаточной двигательной активности ассоциировано с множественными благоприятными эффектами (улучшение композиционного состава тела за счет увеличения количества тощей массы, снижение артериального давления, снижение метаболических рисков, повышение мышечной силы и увеличение массы костной ткани). Согласно данным метаанализа 22 исследований, при повышении двигательной активности у взрослых значительно снижается риск общей смертности. Так 2,5 ч умеренной физической активности в неделю снижают риск общей смертности на 19%, 7,5 ч в неделю — на 24% [20].

Детям от 6 до 17 лет необходимы ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности в общей сложности не менее 60 мин. Физические нагрузки высокой интенсивности рекомендовано включать в обязательный час ежедневной физической активности и выполнять не менее 3 раз в неделю [18, 21]. Физическая активность свыше 60 мин в день дает дополнительные преимущества для здоровья. Рекомендованная ежедневная продолжительность физических нагрузок (60 мин и более) может складываться в течение дня из более коротких нагрузок (например, 2 раза в день по 30 мин).

К сожалению, лишь четверть подростков и треть детей дошкольного и младшего школьного возраста соблюдает данные рекомендации. Результаты исследования HBSC (Health Behavior in School-age Children) демонстрируют, что рекомендованных 60 мин ежедневной двигательной активности достигают лишь 23,1% мальчиков и 14% девочек в возрасте 13–15 лет [22].

В исследовании IDEFICS, включившем детей в возрасте до 2 до 10 лет из 9 европейских стран, показано, что рекомендованный ВОЗ уровень двигательной активности достигается у 2,0–14,7% девочек и 9,5–34,1% мальчиков [23].

Для детей до 5-летнего возраста разработаны отдельные дефиниции по характеру и продолжительности физической активности, направленные на профилактику гиподинамии в раннем детском возрасте. Под физической активностью для детей младшего возраста подразумеваются различные игры: например, лежачая на полу, с игрушками, ползание, гимнастика для малышей и т.д. Если ребенок еще не может ползать, рекомендуется проводить не меньше 30 мин в день лежачая на животе. Для детей в возрасте 1–4 лет рекомендуются различные виды двигательной активности любой интенсивности в общей сложности не менее 180 мин в день для профилактики избыточной массы тела и ожирения [24].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

К сожалению, подавляющее большинство детей с ожирением имеют низкую мотивацию к снижению веса и поддержку со стороны членов семьи, что клинически проявляется краткосрочным снижением массы тела с последующим «рикошетным» набором веса. В таких случаях для повышения эффективности используется фармакотерапия, назначаемая в дополнение к модификации образа жизни и обеспечивающая снижение массы тела, а также улучшающая прогноз в отношении развития осложнений ожирения и ассоциированных метаболических нарушений. Критериями инициации медикаментозной терапии ожирения у детей являются: возраст не менее 12 лет, неэффективность мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, продолжительностью не менее 1 года [18]. К препаратам, зарегистрированным и разрешенным к применению в РФ при детском ожирении, в настоящее время относятся орлистат и лираглутид [18].

Орлистат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для абсорбции жиров в тонком кишечнике. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается

их всасывание, что создает дефицит энергии и приводит к снижению массы тела. Препарат способствует уменьшению гиперхолестеринемии путем снижения количества свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, что уменьшает растворимость и последующее всасывание холестерина вне зависимости от степени снижения массы тела. Наиболее частыми побочными эффектами терапии являются боль или спазмы в животе, газообразование, стеаторея, возникающие в результате прямого действия препарата. Выраженность побочных эффектов связана с приверженностью пациента к диетотерапии, направленной на ограничение употребления пищи, богатой жирами. Средняя терапевтическая доза препарата составляет 120 мг 3 раза в сутки во время или после еды. В метаанализе, включившем 779 подростков из трех исследований в возрасте 12–18 лет со средним исходным ИМТ 37,4 кг/м², выявлено лишь незначительное снижение ИМТ у пациентов групп орлистата (от -0,94 до -0,50 кг/м²) [25]. В результате длительного лечения орлистомом возможно развитие дефицита жирорастворимых витаминов и минералов, что может потребовать дополнительной саплементации дефицитных микронутриентов. Из-за высокой частоты развития гастроинтестинальных побочных эффектов у подростков, посещающих школу, где может быть ограничено пользование туалетом, орлистат не считается препаратом 1-й линии для лечения ожирения у подростков. В настоящее время не представлены долгосрочные клинические исследования изменения метаболических рисков на фоне приема орлистата.

Лираглутид является аналогом глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1). ГПП-1 секретируется L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника в ответ на стимуляцию перевариваемой пищей и усиливает секрецию инсулина по глюкозозависимому механизму, т.е. действует как инкретин. Рецепторы ГПП-1 (ГПП-1R) представлены в клетках поджелудочной железы, легких, сердце, желудочно-кишечном тракте, жировой ткани, а также в центральной нервной системе. Основными регионами, экспрессирующими ГПП-1R в головном мозге, являются кора, гипоталамус (дугообразные, паравентрикулярные ядра, вентромедиальная зона), таламус, миндалина, бледный шар, отвечающие в том числе за регуляцию энергетического баланса и пищевое поведение [26]. Введение ГПП-1 снижает аппетит и приводит к уменьшению потребления пищи. ГПП-1 также замедляет скорость опорожнения желудка и подавляет секрецию соляной кислоты благодаря паракринной активации ГПП-1R, локализованных на афферентных волокнах блуждающего нерва. Периферические ветви афферентных волокон n. vagus, иннервирующие желудок и кишечник, посредством механо- и хеморецепторов обеспечивают мониторинг объема и характера нутриентов. Центральные терминалы доставляют эту информацию в ствол головного мозга и далее — нейронами ядер одиночного тракта к гипоталамусу, который генерирует нисходящие импульсы, стимулирующие или ингибирующие моторные волокна блуждающего нерва, достигающие желудка и кишечника [27].

Недавние исследования продемонстрировали, что ГПП-1 вырабатывается в небольших количествах в нейронах луковицы обонятельного нерва и вкусовых клет-

ках полости рта, что может модулировать обонятельное и вкусовое восприятие пищи и вносить дополнительный вклад в снижение аппетита [28, 29]. Механизм действия нативного ГПП-1 и лираглутида на массу тела имеет некоторые отличия. Прежде всего препарат обладает преимущественно центральным действием. Лираглутид снижает активность кортиколимбических структур (париетальной коры, инсулы и подушки), обеспечивающих гедонистический контроль пищевого поведения. С учетом функций данных отделов препарат, соответственно, подавляет внимание к особо вкусной пище, восприятие ее привлекательности (гедонистической ценности) и мотивацию к ее приему [30]. Лираглутид оказывает минимальное влияние на моторику желудка. В исследовании J. van Can и соавт. у лиц с ожирением замедление опорожнения желудка наблюдалось лишь в течение 1-го часа после введения препарата, уже через 5 ч разница по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо, не прослеживалась [31]. Таким образом, влияние лираглутида на энергетический баланс связано преимущественно со снижением потребления энергии. Лираглутид повышает чувство насыщения и сытости после еды и уменьшает выраженность голода, что в итоге и приводит к уменьшению потребления пищи и формированию «отрицательного энергетического баланса».

Эффективность и безопасность лираглутида в дозе 3 мг в сутки у подростков 12–18 лет изучены в международном рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании SCALE TEENS [32]. Исходно все подростки (125 человек в группе лираглутида и 126 в группе плацебо) были сопоставимы по возрасту (средний 14,5 года), полу, стадии полового развития, имели выраженное ожирение (SDS ИМТ 3,14–3,2) и низкий ответ на предшествующую модификацию образа жизни. Через год терапии (лираглутид 3,0 мг или плацебо подкожно 1 раз в день) в дополнение к изменению образа жизни лираглутид снижал SDS ИМТ больше (на 0,25), чем плацебо (0,02), что соответствовало изменению ИМТ на -0,22 (95% ДИ -0,37–-0,08; P=0,002), или -4,5 кг в абсолютных значениях [32]. На фоне отмены препарата на протяжении 26 нед наблюдения отмечалось обратное увеличение массы тела. Итоговое изменение SDS ИМТ составило -0,06 в группе лираглутида и +0,07 в группе плацебо. Больше число пациентов на фоне лираглутида имели гастроинтестинальные побочные эффекты в виде тошноты и рвоты в сравнении с плацебо (64,8% vs. 36,5%). Однако большинство побочных эффектов носило нетяжелый и преходящий характер и было связано с титрацией дозы в начале терапии: доза увеличивалась еженедельно с 0,6 мг до 3,0 мг или максимально переносимой дозы. В случае непереносимости доза могла быть снижена до предыдущего уровня. В результате 82% подростков достигли целевой дозы лираглутида 3 мг и удерживали ее в течение всего периода лечения. Отказ от терапии в связи с развитием побочных эффектов зарегистрирован у 4% пациентов группы лираглутида и у 2,4% в группе плацебо.

В случае развития тошноты и/или рвоты у пациента на фоне терапии лираглутидом необходимо проанализировать фактическое питание: зачастую пациенты, несмотря на обучение по модификации образа жизни, нарушают данные рекомендации, что может провоцировать развитие побочных эффектов терапии [33–35].

Лираглутид способствует более быстрому насыщению. Поэтому пациента/семью следует предупредить о необходимости пропускать прием пищи при отсутствии голода; но при этом стараться всегда завтракать; уменьшать ранее привычную порцию вдвое — съесть вторую половину через 10–20 минут после первой только в том случае, если сохраняется чувство голода; избегать пищи с высоким содержанием жиров и «привычно» больших объемов, избегать нахождения в условиях приготовления пищи, если запахи ухудшают самочувствие. Кроме этого, необходимо напоминать о достаточном потреблении питьевой воды и приоритетном выборе свежеприготовленной пищи. В некоторых случаях могут потребоваться снижение дозы лираглутида до предыдущей и/или симптоматическое назначение лекарственных средств. При развитии диареи рекомендуется уменьшить потребление молока и молочных продуктов, в случае запора — увеличить потребление клетчатки. Вопрос о назначении симптоматической терапии (энтеросорбенты, противорвотные, противодиарейные препараты) решается индивидуально. Если после 12 нед применения препарата в дозе 3 мг в сутки потеря в массе тела составляет менее 4% ИМТ или z-показателя ИМТ, терапию следует прекратить или пересмотреть. Учитывая наличие центрального механизма действия лираглутида, необходим контроль психологического состояния подростка. Согласно данным исследования SCALE TEENS, 10,4% подростков группы лираглутида и 14,3% группы плацебо характеризовались наличием нарушений в виде снижения настроения, депрессии, нарушения сна. Вместе с тем 1 пациент группы лираглутида, ранее наблюдавшийся по поводу синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, совершил суицид, признанный исследователями как не связанный с терапией, и 2 пациента в группе плацебо сообщили о попытках суицида. Это лишний раз подчеркивает уязвимость подростков и необходимость мультидисциплинарного подхода с привлечением психолога, психотерапевта в терапии ожирения. В рутинной практике следует уделять внимание психологическому состоянию ребенка путем уточнения жалоб или применения опросников, в случае

выявления признаков депрессивного расстройства своевременно привлекать специалиста. Суммарный эффект терапии лираглутидом 3 мг в виде снижения массы тела, стагнации SDS ИМТ, уменьшения полифагии и доказанной безопасности оправдывает назначение препарата даже при небольшой степени ожирения с целью профилактики прогрессирования заболевания при условии комплаентности подростка и семьи, а также приверженности мерам по модификации образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные стратегии лечения детского ожирения должны быть долгосрочными и базироваться на комплексном подходе, направленном на изменение рациона питания и пищевых привычек, расширение двигательной активности как самого ребенка, так и других членов семьи. Психологическое сопровождение необходимо для профилактики нарушений пищевого поведения или коррекции нарушений эмоционально-волевой сферы. Медикаментозная терапия ожирения, направленная на снижение аппетита, в сочетании с модификацией образа жизни может значительно повысить эффективность программ по снижению и контролю веса у детей и подростков с ожирением.

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. Васюкова О.В. — написание и редактирование статьи; Окококов П.Л. — написание статьи; Безлепкина О.Б. — редактирование и утверждение финальной версии статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization. *Noncommunicable Diseases Progress Monitor*. 2022. 233 p.
- Всемирная организация здравоохранения [Интернет]. Ожирение и избыточный вес. [World Health Organization [Internet]. *Ozhirenie i izbytochnyj ves*. (In Russ.)). Доступно по: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 20.12.2022.
- Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2430-2440. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503840>
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362(6):485-493. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904130>
- Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1909301>
- Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131-136. doi: <https://doi.org/10.1159/000497124>
- World Health Organization. *Report on the fifth round of data collection, 2018–2020: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*. 2022. 70 p.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876-1885. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010112>
- Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, et al. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1302-1312. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713231>
- Lavelle H V, Mackay DF, Pell JP. Systematic review and meta-analysis of school-based interventions to reduce body mass index. *J Public Health (Bangkok)*. 2012;34(3):360-369. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr116>
- Sbruzzi G, Eibel B, Barbiero SM, et al. Educational interventions in childhood obesity: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Prev Med*. 2013;56(5):254-264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.02.024>
- Ho M, Garnett SP, Baur LA, et al. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatr*. 2013;167(8):759-768. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013>

13. Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, et al. Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;34(3):360-369. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012105>
14. Kittel R, Brauhardt A, Hilbert A. Cognitive and emotional functioning in binge-eating disorder: A systematic review. *Int J Eat Disord.* 2015;48(6):535-554. doi: <https://doi.org/10.1002/eat.22419>
15. Сидоров А.В. Типология психологических особенностей пациентов с алиментарным ожирением // *Психологические исследования.* — 2012. — Т. 5. — №21. — С. 10. [Sidorov A. The typology of psychological features in patients with alimentary obesity. *Psychological Studies.* 2012;5(21):10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.54359/ps.v5i21.798>
16. Ruiz LD, Zuelch ML, Dimitratos SM, Scherr RE. Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors. *Nutrients.* 2019;12(1):43. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010043>
17. Wilfley DE, Saelens BE, Stein RI, et al. Dose, content, and mediators of family-based treatment for childhood obesity: a multi-site randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):1151-1159. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2960>
18. Петеркова А.В., Безлепкина О.Б., Васюкова О.В., и др. *Ожирение у детей. Клинические рекомендации.* — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. [Peterkova AV, Bezlepkina OB, Vasiukova OV, et al. *Ozhirenie u detei. Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow: Ministerstvo zdравookhraneniia Rossiiskoi Federatsii; 2021. (In Russ.)].
19. Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Сафронова А.И., и др. *Здоровое питание школьника. Пособие для родителей.* — М.: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 2021. [Pyr'eva EA, Gmoshinskaja MV, Safronova AI, et al. *Zdorovoe pitanie shkol'nika. Posobie dlia roditelei.* Moscow: FGBUN «FITs pitaniia i biotekhnologii»; 2021. (In Russ.)].
20. Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):121-138. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyq104>
21. Всемирная организация здравоохранения. *Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья.* М.; 2010. [World Health Organization. *Global'nye rekomendatsii po fizicheskoj aktivnosti dlia zdorov'ia.* Moscow; 2010. (In Russ.)].
22. WHO Regional Office for Europe. *Growing Up Unequal: Gender and Socioeconomic Differences in Young People's Health and Well-being—Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2013/2014.* Survey Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015.
23. Konstabel K, Veidebaum T, Verbestel V, et al. Objectively measured physical activity in European children: the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(S2):S135-143. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.144>
24. WHO. *Guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age.* Geneva: World Health Organization; 2019.
25. O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, et al. Screening for obesity and intervention for weight management in children and adolescents: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(23):2427-2444. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0332>
26. Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-like peptide-1 and its class B G protein-coupled receptors: A long march to therapeutic successes. *Pharmacol Rev.* 2016;68(4):954-1013. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.115.011395>
27. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex — linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):743-754. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.189>
28. Takai S, Yasumatsu K, Inoue M, et al. Glucagon-like peptide-1 is specifically involved in sweet taste transmission. *FASEB J.* 2015;29(6):2268-2280. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-265355>
29. Thiebaud N, Llewellyn-Smith IJ, Gribble F, et al. The incretin hormone glucagon-like peptide 1 increases mitral cell excitability by decreasing conductance of a voltage-dependent potassium channel. *J Physiol.* 2016;594(10):2607-2628. doi: <https://doi.org/10.1113/JP272322>
30. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia.* 2016;59(5):954-965. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3874-y>
31. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes.* 2013;38(6):784-793. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162>
32. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038>
33. Wharton S, Davies M, Dicker D, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022;134(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2002616>
34. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, et al. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):5-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>
35. Patel S, Miles K. What are the gastrointestinal adverse effects of the glucagon-like peptide 1 receptor agonists, and how should they be managed? [cited 01.11.2022]. Available from: <https://illinoisadvance.com/what-are-gastrointestinal-adverse-effects-glucagon-peptide-1-receptor-agonists-and-how-should-they-be-managed/>

Рукопись получена: 05.12.2022. Одобрена к публикации: 10.12.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Окороков П.Л., Безлепкина О.Б. Современные стратегии лечения ожирения у детей // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 131-136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13208>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Okorokov PL, Bezlepkina OB. Modern strategies for the treatment of childhood obesity. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):131-136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13208>

КОНТРАЦЕПЦИЯ У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© М.Р. Шайдуллина^{1,2*}, Ф.В. Валеева¹, А.Ф. Субханкулова¹, П.А. Хусиева²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия

В современных условиях большинство подростков имеют сексуальный дебют в возрасте 15–19 лет. При этом при первом половом контакте какими-либо методами контрацепции пользовались только 44% девушек и молодых женщин в возрасте 15–24 лет. Принятие решения в случае наступления беременности в подростковом возрасте — сложный выбор, любой вариант развития событий чреват серьезными медицинскими и социальными проблемами. Осложнения после искусственного прерывания беременности оказывают негативное влияние на фертильность девушки в будущем. А инсулинозависимый сахарный диабет и артериальная гипертензия, являющиеся наряду с ожирением одними из компонентов метаболического синдрома, отнесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к числу заболеваний, подвергающих женщину повышенному риску в случае незапланированной беременности. В статье рассматриваются проблемы взаимодействия врача с девушкой-подростком, наблюдающейся с данными эндокринопатиями, при обсуждении ее сексуального здоровья, представлен анализ литературы, отражающей возможные влияния средств контрацепции на течение основной патологии. Оценка рисков и предпочтений от применения того или иного средства контроля фертильности позволила авторам сформировать перечень препаратов, допустимых к использованию при сахарном диабете и ожирении. В работе содержатся сведения о процедуре старта контрацепции, особенностях дальнейшего динамического наблюдения за пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контрацепция; подростки; сахарный диабет; безопасность; эффективность.

CONTRACEPTION IN ADOLESCENTS WITH OBESITY AND DIABETES MELLITUS

© Maria R. Shaydullina^{1,2*}, Farida V. Valeeva¹, Asia F. Soubchankoulova¹, Petimat A. Khusieva²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russia

Today most adolescents have their first sexual experience at the age of 15–19. However, only 44% of girls and young women (15–24 years old) report about contraception at that moment. A decision on pregnancy in adolescence is a difficult choice and any scenario may cause serious medical and social problems. Complications after an artificial abortion have a negative impact on a woman's fertility. Diabetes mellitus type 1 and arterial hypertension accompanied with obesity within the metabolic syndrome are defined by the World Health Organization (WHO) as diseases, which increase risk of an unplanned pregnancy. The article considers problems of interaction of a doctor and a teenage girl with endocrinopathy, when discussing her sexual health, the analysis of the literature reflecting the influence of contraception on the course of the underlying pathology is presented. The authors formed a list of drugs acceptable for use in diabetes and obesity based on assessment of risks and preferences from the use of different methods of fertility control. The work contains information about the procedure of starting contraception, the rules of future dynamic monitoring of the patient.

KEYWORDS: contraception; adolescents; diabetes mellitus; safety; effectiveness.

В современных условиях большинство подростков имеют сексуальный дебют в возрасте 15–19 лет [1]. Однако только 44% девушек и молодых женщин в возрасте 15–24 лет использовали какие-либо методы контрацепции при первом половом контакте [2]. Принятие решения в случае наступления беременности в подростковом возрасте — сложный выбор, любой вариант развития событий чреват серьезными медицинскими и социальными проблемами. Осложнения после искусственного прерывания беременности оказывают негативное влияние на фертильность женщины в будущем. А инсулинозависимый сахарный диабет и артериальная гипертензия, являющаяся наряду с ожирением одним из компонентов метаболического синдрома, отнесены ВОЗ к числу забо-

леванний, подвергающих женщину повышенному риску в случае незапланированной беременности [3]. Использование контрацепции ограничивают следующие причины: в 19,8% случаев это отсутствие информации о ее методах и в 14,9% — недоступность квалифицированной консультации по их выбору [4].

Работа врача с подростками при обсуждении их репродуктивного здоровья и сексуальной жизни имеет свои юридические и этические нюансы. Согласно российскому законодательству, возраст половой зрелости составляет 16 лет, и половые отношения между лицом, не достигшим таковой, и человеком 18 лет и старше могут преследоваться по закону [5]. В то же время молодые люди старше 15 лет имеют право принимать собственные

решения в отношении своего здоровья независимо от желания их родственников или законного представителя, врач должен обеспечить конфиденциальность полученной от подростка информации и соблюдение врачебной тайны [6]. Однако психологические особенности этого возраста, недостаточная социальная зрелость могут негативно сказаться на принятии важных решений.

Обсуждение проблем сексуального здоровья подростка с сахарным диабетом требует от врача дополнительной информированности о возможных лекарственных взаимодействиях контрацептивных и сахароснижающих средств, влиянии препаратов половых стероидов на риски формирования поздних осложнений основной патологии. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) и American Diabetes Association (ADA) рекомендуют начинать разговор о репродуктивном здоровье с подростком, наблюдающимся по поводу сахарного диабета, в начале пубертатного периода, даже до старта менструальной функции [7]. Изменение композиционного состава тела, увеличение объема циркулирующей крови при ожирении также имеют принципиальное значение для фармакокинетики лекарственных препаратов, что нельзя не учитывать при выборе средства контрацепции у этой категории пациентов. При наличии ожирения у женщины встает вопрос не только о надежности контрацептива, но и о его влиянии на метаболические процессы в организме и систему гемостаза. Очень часто специалистом, которому подростки с сахарным диабетом или ожирением впервые задают свои вопросы об интимной стороне жизни, становится детский эндокринолог, уже установивший доверительные отношения с пациентом в процессе достижения оптимального метаболического контроля.

Уварова Е.В. [8] предлагает алгоритм взаимодействия с девочкой-подростком, ищущей информации о возможных методах контрацепции, показавшийся нам достаточно рациональным и применимым в том числе и при общении с пациентами с сахарным диабетом или ожирением.

Шаг 1. Убеждение и здравый смысл — предупреждение отчаянных, необдуманных поступков. Данный этап требует доверительной атмосферы, позволяющей девушке открыто говорить об интимной стороне своей жизни. Это время для обсуждения необходимости (пациентке менее 15 лет) или возможности (пациентка старше 15 лет) участия в разговоре родителей (подростки были более привержены выбору высоконадежной контрацепции, если их мать была информирована о сексуальных контактах дочери) [8]. Нельзя замалчивать возможность развития побочных эффектов контрацептивов, однако акцент должен быть сделан на несомненном преимуществе их при грамотном использовании. Следует отметить, что в дополнение к профилактике незапланированной беременности контрацепция поможет подростку контролировать такие медицинские проблемы, как различные варианты нарушения менструального цикла и акне [9].

На наш взгляд, крайне важным моментом является обсуждение нежелательных последствий для здоровья как матери, так и будущего ребенка незапланированной беременности при сахарном диабете на фоне отсутствия должного гликемического контроля — инфекции,

преэклампсия, прерывание беременности на любом сроке, мертворождение, гипоксия плода, дистресс-синдром, грубые пороки развития [10] — с одной стороны, и возможность вынашивания и рождения здорового потомства в случае адекватной прегравидарной подготовки и строгого метаболического контроля — с другой [10, 11].

Перед обсуждением предпочтительных для подростка методов контрацепции необходимо убедиться в отсутствии нежелательной беременности, если такой уверенности нет, необходимо провести тест и обговорить возможность применения методов экстренной контрацепции [12].

Средства экстренной контрацепции не имеют абсолютных противопоказаний [3]. К наиболее доступным из них относятся: левоноргестрел (1,5 мг для перорального применения однократно), улипристала ацетат* (30 мг перорально однократно), мифепристон (10 мг внутрь однократно), введение Cu-ВМС (негормональные внутриматочные средства с медью), отличающихся наименьшей эффективностью по сравнению с перечисленными выше. Наибольшей эффективностью обладают Cu-ВМС, которые могут быть установлены сразу после получения отрицательного результата теста на беременность в течение 5 дней после незащищенного полового акта или в течение 5 дней после дня наиболее ранней ожидаемой овуляции независимо от количества незащищенных половых актов [13]. Улипристала ацетат* должен быть принят не позднее чем через 120 ч, а левоноргестрел и мифепристон — в течение максимум 72 ч после эпизода потери контроля над фертильностью. Следует помнить, что у пациенток с ожирением в качестве экстренной контрацепции предпочтительнее использование улипристала ацетата* в связи с отсутствием влияния повышения индекса массы тела (ИМТ) на эффективность препарата [14]. А в случае выбора девушкой с массой тела более 70 кг или ИМТ выше 26 кг/м² левоноргестрела необходимо увеличить дозу препарата вдвое (до 3,0 мг) [15].

Применение левоноргестрела с целью устранения последствий незащищенного полового акта и выбора гормонального препарата в качестве основного способа контроля фертильности в дальнейшем требует воздержания или дополнительного метода контрацепции как минимум последующие 7 дней.

При отсутствии менструации через 21 день после применения экстренной контрацепции, при «необычности» цикла (меньшие по продолжительности или интенсивности выделения, более болезненные, др.) следует провести повторный тест на беременность [12]. В случае положительного результата подросток должен быть проинформирован об отсутствии свидетельств нежелательного влияния средств экстренной контрацепции на течение беременности и ее исходы [16].

Шаг 2. Акцент на предупреждении инфекций, передающихся половым путем (ИППП), с помощью использования презерватива. Презерватив является единственным на сегодняшний день эффективным средством для предотвращения заражения ИППП, в том числе вирусами иммунодефицита человека и гепатита С.

* улипристала ацетат — синтетический селективный модулятор прогестероновых рецепторов, не зарегистрирован на территории РФ.

Проблема инфицирования чрезвычайно актуальна как для пациентов с сахарным диабетом, так и для девушек с избыточным весом и ожирением. Дефицит инсулина, неудовлетворительная компенсация нарушений углеводного обмена способствуют развитию вторичного иммунодефицита, хроническая гипергликемия создает благоприятные условия для развития микроорганизмов [17]. Даже незначительный избыток жировой ткани в организме сопровождается хроническое системное воспаление, а длительные нарушения метаболических процессов, гормонального баланса при ожирении изменяют функциональные возможности иммунокомпетентных клеток [18]. Все это повышает риски возникновения инфекции и осложняет процесс элиминации возбудителя.

Однако следует помнить, что в связи с недостаточной эффективностью в плане предотвращения зачатия (индекс Перля 18% при типичном, 2% — при надлежащем применении [3]) рекомендуется использование презерватива в обязательной комбинации с каким-либо другим из контрацептивных средств [9, 19].

Шаг 3. При подборе контрацептива — подтверждение выбора письменным информированным согласием. Многими поддерживается мысль о необходимости оформления отдельного правового документа для защиты врача в случае конфликтных ситуаций. Документ должен содержать информацию о выборе подростком или его законным представителем метода контрацепции.

Шаг 4. Принцип безопасности — определение противопоказаний к применению препаратов.

Для использования методов контрацепции ВОЗ внедрены Медицинские критерии приемлемости, благодаря которым повышается качество медицинской помощи при планировании семьи. Медицинские критерии приемлемости рассматривают безопасность каждого из методов в отношении здоровья пользователя с двух позиций: 1) создает ли дополнительные риски для здоровья способ контрацепции или осложняет медицинское состояние; 2) влияет ли на эффективность метода контрацепции клиническое состояние [3]. Согласно этим критериям, выделено 4 ситуации (категории Медицинских критерий приемлемости для использования методов контрацепции (Medical Eligibility Criteria, MEC): 1 — отсутствие ограничений для выбора данного метода контрацепции; 2 — преимущества использования способа контрацепции преобладают над рисками; 3 — риски преобладают над преимуществами использования способа контрацепции; 4 — применение способа контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

Вне всяких сомнений, у подростков редко диагностируются заболевания, серьезно ограничивающие выбор контрацептивного метода. Однако сахарный диабет несколько раз упоминается в перечне абсолютных противопоказаний (категории 3/4) к использованию комбинированных гормональных контрацептивов: в случае формирования поздних осложнений (нефропатия/ретинопатия/нейропатия), при длительности заболевания более 20 лет, в сочетании с другими сосудистыми патологиями и в качестве одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия). А артериальная гипертензия, часто сопровождающая пациенток с избытком веса или ожирением уже в подростковом возрасте, не позво-

ляет говорить о гормональной контрацепции при систолическом компоненте ≥ 160 мм рт.ст. и/или диастолическом ≥ 100 мм рт.ст. [3].

Все это обосновывает необходимость проведения медицинского обследования девушек перед назначением гормональной контрацепции, включающего в себя тщательный сбор личного и семейного анамнеза, оценку здоровья с точки зрения имеющихся проблем в момент обращения, визуальный осмотр с обязательным измерением артериального давления.

Шаг 5. Контрацептивный анамнез. Важно выяснить присутствие у подростка возможных побочных реакций на корректирующие фертильность препараты. Зачастую негативный опыт взаимодействия с контрацептивами обусловлен погрешностью в приеме препарата или относится к так называемым приспособительным реакциям (болевые ощущения в молочных железах, сонливость, изменение/повышение аппетита, лабильность настроения, тошнота, проходящие в течение 3 мес приема препарата).

Побочные же эффекты на фоне применения контрацептивов, как правило, вызваны недостатком или избытком для конкретного организма гормональных влияний.

Наиболее серьезной из побочных реакций применения эстрогенов в составе контрацептивных средств считают венозную тромбоэмболию и тромбоэмболию легочной артерии, которые регистрируются у 7–10/10 000 женщин-лет на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и лишь у 4–5/10 000 женщин-лет — у не использующих гормональную контрацепцию. Важно помнить, что вероятность этого осложнения возрастает при наличии других факторов риска тромбоза — курения и врожденных нарушений свертывания крови. Однако к концу 12 мес использования эстрогенсодержащих препаратов, как и через 30 дней после их отмены, риск нарушений в системе свертывания возвращается к исходному [20].

Шаг 6. Осознанный выбор контрацептива. В подростковом возрасте могут быть предложены все методы контрацепции, доступные взрослым пользователям, за исключением стерилизации [9]. Разговор следует начинать с рекомендации наиболее эффективного средства с рассмотрением положительных и отрицательных моментов его применения. Нецелесообразно основой для выбора метода контрацепции делать его стоимость или способ введения. Доказано, что такой подход позволяет наилучшим образом контролировать риски нежелательной беременности [9, 12]. Пациентки подросткового возраста с сахарным диабетом длительностью менее 20 лет в отсутствие признаков поздних осложнений имеют возможность применения любого из обратимых методов контрацепции [3, 13, 19]. В настоящий момент предпочтение в подростковом возрасте отдается применению обратимых контрацептивов пролонгированного действия — Long acting reversible contraceptives (LARCs) в связи с их высокой эффективностью и безопасностью. Данные средства, не предполагая частых визитов в медицинские учреждения, позволяют сохранить высокий уровень конфиденциальности, не создают проблем в соблюдении режима лечения, обеспечивают быстрое восстановление фертильности после удаления и имеют минимум противопоказаний [21].

К группе LARC в настоящий момент относят инъекции медроксипрогестерона ацетата (кратность применения 1 раз в 3 мес), внутриматочную гормональную систему с левоноргестрелом (эффективность — 5 лет), Cu-ВМС (эффективность — 3–10 лет) и подкожные импланты с этоноргестрелом (период действия — 3 года) [22]. Однако назначение депо-препаратов медроксипрогестерона ацетата в подростковом возрасте не приветствуется в связи с их выраженным негативным воздействием на минеральную плотность костной ткани [23]. Информация о влиянии данного средства контрацепции на углеводный обмен (повышение как тощакового, так и постпрандиального уровня гликемии) [15] и массу тела [24] не позволяет говорить об их применении у пациенток с сахарным диабетом и ожирением.

Некоторые авторы причисляют к LARCs еще и комбинированные вагинальные кольца и накожные пластыри [25]. Вагинальные кольца вводятся пользователем самостоятельно на 3 нед, сохраняя эффективность на протяжении 28 дней. Извлеченное преждевременно кольцо может быть возвращено во влагалище не позднее чем через 3 ч. Пластыри помещаются девушкой на ягодицах, предплечьях, верхней части туловища или животе еженедельно в течение 3 нед, 4-я неделя — перерыв в использовании. Эффективность данных средств серьезно зависит от приверженности пользователя, степени соблюдения им правил применения метода.

В рекомендациях ВОЗ [3] указано, что гестагенсодержащие внутриматочные спирали, импланты и таблетированные формы являются безопасной альтернативой для пациенток, имеющих противопоказания для назначения эстрогенсодержащих контрацептивов, в связи с отсутствием эстрогензависимых влияний на метаболические параметры организма [26]. Подтверждающим безопасностью гестагенных методов предохранения от беременности при осложненных формах сахарного диабета и ожирении свойством является отсутствие их негативного влияния на показатели липидного профиля, сывороточной концентрации глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина [22]. Не отмечено снижения минеральной плотности кости на фоне длительного применения этоноргестрелсодержащих имплантов [27], что также принципиально для продолжающего свое развитие организма подростка.

Популярность LARCs среди подростков подтверждают результаты образовательного проекта “Choice Project”, в который были вовлечены 1404 девушки 14–19 лет, получившие подробную информацию о различных методах контрацепции — обратимых длительно действующих средствах, комбинированных оральных контрацептивов, вагинальных кольцах и пластырях [28]. Чаще всего предпочтения были отданы внутриматочным системам и имплантам (72%), причем на гестагенсодержащие подкожные импланты указали 34,5% респондентов, 12% подростков выбрали комбинированные оральные контрацептивы. По истечении 2 лет использования сохранение приверженности терапии было также значимо выше в группе применения LARCs, нежели при использовании комбинированных оральных контрацептивов (77 и 44% соответственно) [29].

Но, несмотря на все преимущества обратимой длительно действующей контрацепции, менее 5% девушек

используют этот метод в реальной клинической практике [30]. Наиболее значимыми барьерами для использования подростками средств из данной группы являются необходимость участия специалиста-гинеколога в процедуре введения системы и ее цена [31]. Но простой учет срока эффективного применения метода доказывает сравнительно меньшую его стоимость по сравнению со средствами, требующими ежедневного использования [32].

Высокая эффективность подкожных имплантов, содержащих этоноргестрел, и внутриматочных систем достигается главным образом за счет уменьшения количества цервикальной слизи, повышения ее вязкости и предотвращения проникновения сперматозоидов в полость матки, однако есть сообщения и о возможности подавления ими овуляции. Cu-ВМС, вызывают воспалительную реакцию при высвобождении этого элемента в полость матки — ионы меди, простагландины и макрофаги создают токсичную для спермы и ооцитов среду [21]. Дополнительным преимуществом Cu-ВМС является возможность их применения в качестве средства экстренной контрацепции после незащищенного полового акта [3]. O'Brien S. и соавт. (2017), оценивая риски тромбозомболических осложнений у женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов, заключили, что внутриматочные системы и подкожные гестагенсодержащие импланты в меньшей, чем комбинированные оральные контрацептивы, степени связаны с этими серьезными состояниями [33].

К сожалению, сравнительных исследований применения различных способов контрацепции у пациенток с сахарным диабетом, и особенно — подросткового возраста, предоставляющих достаточную доказательную базу, крайне мало. Тем не менее совершенно очевидно, что при выборе метода контроля фертильности при нарушении углеводного обмена следует учитывать такие параметры, как длительность основного заболевания, качество гликемического контроля, наличие поздних специфических осложнений, ожирения, артериальной гипертензии [3].

Метаанализ, проведенный Gariani K. и соавт., доказал повышение риска венозных тромбозомболий у пациенток с сахарным диабетом как 1, так и 2 типов [34]. Поэтому для девушек с патологией углеводного обмена нежелателен дополнительный протромботический эффект эстрогенсодержащих контрацептивных препаратов. В случае наличия у пациентки специфических осложнений сахарного диабета альтернативой комбинированным гормональным контрацептивам может стать Cu-ВМС (категория MEC 1), левоноргестрелсодержащая ВМС или гестагенсодержащий имплант (категория MEC 2) [3, 21].

Очень важно при определении метода контрацепции оценить приверженность девушки рекомендациям по метаболическому контролю основного заболевания. В случае низкого комплаенса назначение средств, требующих применения с достаточно высокой кратностью (например, оральные контрацептивы), не позволит добиться необходимой эффективности и может привести к незапланированной беременности на фоне неудовлетворительных метаболических параметров (гипергликемия, дислипидемия) [21].

Принципиальным моментом при выборе способа коррекции фертильности у пациенток с сахарным диабетом и ожирением является оценка риска его влияния

на метаболизм. Последствия применения КОК, содержащих эстроген, во многом определяются его дозой. Однозначно, что популярные ранее высокие дозы этинилэстрадиола связаны с прогрессированием поздних специфических осложнений сахарного диабета [19]. Однако есть сведения и о возможности превентивного действия низкодозированных КОК в отношении развития макроангиопатий [35].

Diab K. и соавт. (2000), оценивая назначение женщинам с удовлетворительной компенсацией сахарного диабета (HbA_{1c} менее 8%) Cu-ВМС, КОК и депо-препаратов медроксипрогестерона ацетата, отметили некоторое повышение уровня гликемии натощак без значимого изменения дозы инсулина при использовании препаратов двух последних групп [36].

Более поздние работы свидетельствуют о значимом ухудшении кардиоваскулярного профиля у пациенток подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов за счет негативных изменений липидного спектра крови и повышения артериального давления [37].

Влияние подкожных гестагенсодержащих имплантов на метаболический контроль при сахарном диабете было оценено в двух исследованиях — ни в одном из них не отмечено дестабилизации гликемии, изменения потребности в инсулине, влияния на ИМТ или уровень HbA_{1c}, зарегистрировано улучшение липидного спектра крови и уменьшение альбуминурии [21, 36]. Также отсутствуют свидетельства отрицательного влияния на гликемию, уровень HbA_{1c}, потребность в сахароснижающей терапии и липидный профиль у женщин с сахарным диабетом 1 и 2 типов при длительном использовании ВМС с левоноргестрелом. Риск выпадения и местных воспалительных реакций при длительном использовании данных систем на фоне сахарного диабета составил 3,7 и 1,7% соответственно [38], не отличался от таковых у пользователей без диабета и был сравним у рожавших и нерожавших женщин [39].

Выбор контрацепции для девушки с ожирением имеет дополнительные нюансы. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) рекомендует при обсуждении методов коррекции фертильности при наличии высокого ИМТ у пациентки отвечать на следующие вопросы:

1. влияет ли повышение ИМТ на эффективность контрацептивного средства;
2. безопасно ли применение средства контрацепции при повышении ИМТ;
3. приведет ли применение контрацептивного средства к еще большему набору веса;
4. возможны ли не связанные с контрацепцией положительные влияния средства на организм при повышении ИМТ [15].

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства одинаково высокой эффективности Cu-ВМС и левоноргестрела как у женщин с нормальной массой тела, так и у пользователей с избытком веса и ожирением [40, 41]. Cu-ВМС не имеют ограничений в использовании с позиций безопасности контрацепции [3]. Метаанализ результатов 8 наблюдательных исследований не выявил связи применения гестагенсодержащих ВМС на риски венозных тромбозов, однако необходимо заметить, что исследование проведено без учета ИМТ

женщин [42]. Отсутствуют доказательства набора веса на фоне применения какого-либо из вариантов ВМС [15]. Дополнительной выгодой от применения данного вида контрацепции может стать снижение рисков гиперплазии и рака эндометрия, значимо повышенных у пациенток с ожирением [43].

Несмотря на информацию об изменении фармакокинетики этоноргестрела, содержащегося в подкожных имплантах, на 4–5-м годах использования (то есть за рамками рекомендованного срока) у некоторых женщин с ИМТ более 25 кг/м² наблюдается снижение его концентрации в крови ниже 90 пг/мл. Данная ситуация не имеет клинического значения, поскольку ни в одном из исследований риск нежелательной беременности у женщины с избытком массы тела или ожирением не отличался от такового у пользователей с нормальным ИМТ [44]. В связи с отсутствием свидетельств влияния имплантов и таблетированных форм, содержащих гестаген, на кардиоваскулярные риски увеличение таких событий, как инфаркт миокарда, инсульт и венозные тромбозы, этот способ коррекции фертильности считается безопасным, в том числе и для пациенток с избыточной массой тела и ожирением [42]. При анализе влияния гестагенсодержащих имплантов и оральных форм контрацепции на всю популяцию пользователей в целом не было получено убедительных доказательств их негативного влияния на массу тела при исходном повышении ИМТ. Неконтрацептивными эффектами при использовании данных средств может стать облегчение ситуации в плане дисменореи и болевого синдрома при овуляции, если эти отклонения не связаны с серьезной органической патологией [15].

Сведения о рисках незапланированной беременности при использовании КОК у женщин с избытком веса и ожирением разноречивы. Имеются доказательства неизменной эффективности КОК при повышенном ИМТ [45]. Сообщается также и о повышении овариальной активности во время 7-дневного перерыва в приеме препаратов [46]. Однако Кохрейновский обзор (2016) сделал заключение об отсутствии зависимости действия КОК от веса женщины [41].

Согласно результатам нескольких исследований, при весе женщины более 90 кг снижается эффективность применения комбинированных трансдермальных пластырей [47], о некотором повышении риска незапланированной беременности на фоне использования вагинального кольца говорят уже при массе тела от 75 до 84 кг [48].

Параллельно с увеличением ИМТ повышается возможность развития тромбозов глубоких вен [49], поэтому назначение любой из форм комбинированных гормональных контрацептивов, содержащих эстрогены, при ИМТ выше 35 кг/м² небезопасно [50]. Систематический анализ свидетельствует об увеличении распространенности инфарктов миокарда и инсультов у пациенток с повышением ИМТ на фоне приема КОК [51]. Достоверных данных о влиянии комбинированных контрацептивов на массу тела пользователей не зарегистрировано [15]. Дополнительными преимуществами при использовании комбинированных гормональных контрацептивов станут облегчение предменструального синдрома, коррекция симптомов, связанных с поликистозом яичников, и снижение рисков развития рака яичников, эндометрия и колоректального рака [52].

Шаг 7. Выбор режима применения контрацептивов.

Необходимо выяснить предпочтения подростка по режиму применения и способу введения препарата в организм. Для этого информация о приемлемом для него спектре контрацептивных средств должна быть предоставлена ему в доступной для понимания форме. Одним из методов повышения приверженности выполнению рекомендаций по использованию контрацепции считают немедленный старт приема выбранного препарата — «Quick Start», отказ от необходимости дожидаться очередной менструации [53]. После исключения возможности беременности при отсутствии противопоказаний можно начать прием комбинированных гормональных контрацептивов (оральные формы, вагинальное кольцо, пластыри), инъекционных гестагенов, контрацептивных имплантов и ВМС. Но подросток может отложить старт контрацепции до начала следующего менструального цикла, дабы окончательно убедиться в отсутствии беременности, или до ближайшего воскресенья в случае применения комбинированных гормональных средств (“Sunday start”) для планирования кровотока отмены [12].

При отсутствии жалоб и симптомов нет необходимости в проведении гинекологического осмотра при старте контрацепции, скрининг на ИППП также необязателен перед введением ВМС, может быть проведен в день установки системы, нет необходимости откладывать процедуру введения до получения результатов в случае если нет явных признаков инфекции. У девушек с ожирением введение ВМС может иметь дополнительные сложности в плане определения положения матки [54], однако повышение ИМТ не является значимым фактором снижения эффективности этого метода [40], и трудности при установке легко устраняются опытным специалистом.

Cu-ВМС эффективна с момента установки, а комбинированные гормональные контрацептивы, ВМС с левоноргестрелом, гестагеновые импланты и медроксипрогестерона ацетат обеспечивают контрацепцию через 7 дней после старта. В случае выбора последних в первые 7 дней необходимо применение добавочных способов контрацепции (например, барьерных) или воздержание от интимной близости, а через 2–4 нед должен быть проведен тест на беременность [12].

Шаг 8. Разъяснение правил применения методов предохранения, побочных эффектов и возможных неблагоприятных клинических реакций, особенностей наблюдения пациентки.

После завершения процедуры осознанного выбора необходимо обсудить с подростком вопросы дальнейшего взаимодействия.

Некоторое повышение риска местных гинекологических воспалительных заболеваний в течение 21 дня после введения ВМС обосновывает необходимость скрининга на ИППП в день введения и терапии в случае положительного результата с сохранением установленной системы [55]. Подросток должен быть проинформирован о наиболее частых побочных эффектах, возникающих в первые 3–6 мес использования ВМС, гестагенсодержащих имплантов и таблетированных средств, — нерегулярных кровотечениях [56]. Применение левоноргестрелсодержащих ВМС достаточно часто приводит к появлению акне (25% пользователей), головной боли (14%) и перепадам настроения (11%) [57]. Серьезное отношение к количеству

потребляемых калорий обосновано сведениями о наборе веса в 5–22% случаев на фоне использования гестагенсодержащих контрацептивов [58].

В связи с невозможностью однозначного исключения влияния комбинированных гормональных контрацептивов на гомеостаз глюкозы, сердечно-сосудистые риски (липидный профиль и артериальное давление) и венозные тромбозы [59] девушек необходимо уведомить о необходимости визита к врачу через 3 мес после начала приема препарата и затем ежегодно. Надлежащими являются проведение гинекологического обследования, включающего кольпоскопию и цитологическое исследование, регулярное измерение артериального давления, оценка липидного спектра крови и осмотр молочных желез [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подростковом возрасте могут быть предложены все методы контрацепции, доступные взрослым пользователям, за исключением стерилизации, однако рекомендуется комбинация барьерного метода (презерватив) и какого-либо другого средства для профилактики как ИППП, так и нежелательной беременности. Наиболее приоритетным принципом при выборе метода контрацепции у подростка является оценка его эффективности. Пациентки подросткового возраста с сахарным диабетом длительностью менее 20 лет в отсутствие признаков поздних осложнений имеют возможность применения любого из обратимых методов контрацепции. Назначение комбинированных гормональных контрацептивов (КОК, пластыри, вагинальные кольца) нежелательно у девушек при наличии поздних осложнений сахарного диабета и с ожирением при ИМТ более 35 кг/м². Гестагеновые контрацептивы (внутриматочные системы, импланты и таблетированные формы) и Cu-ВМС являются безопасной альтернативой для девушек, имеющих противопоказания для назначения эстрогенсодержащих контрацептивов (поздние специфические осложнения сахарного диабета, ожирение с ИМТ более 35 кг/м²). Применение контрацептивов — показание для динамического наблюдения за девушкой для предупреждения, своевременного выявления и коррекции нежелательных последствий.

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. Шайдуллина М.Р — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, редакционная правка; Валеева Ф.В — концепция исследования, анализ данных, написание статьи, редакционная правка; Субханкулова А.Ф — концепция исследования, анализ данных, редакционная правка; Хусиева П.А — дизайн исследования, анализ литературы, редакционная правка. 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

- Chandra-Mouli V, Akwara E. Improving access to and use of contraception by adolescents: What progress has been made, what lessons have been learnt, and what are the implications for action? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;66:107-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.04.003>
- Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации; 2019. 169 с. [Osnoynye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, dejatel'nost' sluzhby ohrany detstva i rodovspomozheniya v Rossijskoj Federacii. Moscow: FGBU «ЦНИИОИЗ» Minzdrava Rossijskoj Federacii; 2019, 169 p. (In Russ.).]
- Medical eligibility criteria for contraceptive use – 5th ed [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>
- Резюме отчета «Репродуктивное здоровье населения России 2011». Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2012. 60 с. [Rezjume otcheta «Reproduktivnoe zdorov'e naselenija Rossii 2011». Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Moscow; Ministerstvo zdravooxranenija Rossijskoj Federacii; 2012. 60 p. (In Russ.).]
- Уголовный кодекс Российской Федерации в ред. ФЗ-380 от 28 декабря 2013 г. [Ugolovnyi kodeks Rossijskoj Federatsii v red. Federal Law No 380 ot 28 dekabrya 2013. (In Russ.).]
- 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 с изменениями на 03.07.2016 г. [Federal Law No 323 «Ob osnovakh ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii» ot 21.11.2011 s izmeneniyami na 03.07.2016. (In Russ.).]
- Chandra-Mouli V, Akwara E. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S183-S192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>
- Уварова Е.В. Гормональная контрацепция в подростковом периоде жизни // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2018. — Т. 14. — №2. — С. 78-96. [Uvarova E.V. Hormonal contraception in adolescence. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018;14(2):78-96. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-12009>
- Robbins CL, Ott MA. Contraception options and provision to adolescents. *Minerva Pediatr*. 2017;69(5):S183-S192. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.05026-5>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Валеева Ф.В., Шарипова Ю.У., Алиметова З.Р., и др. Высокотехнологичные методы в лечении беременных с сахарным диабетом // *Женское здоровье и репродукция*. — 2018. — №5(24) — №6(25). [Valeeva FV, Sharipova YuU, Alimetova ZR, et al. Vysokotekhnologichnye metody v lechenii beremennykh s sakharnym diabetom. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiya*. 2018;5(24):6(25). (In Russ.).]
- Todd N, Black A. Contraception for Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):28-40. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.S0003>
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. *Contraceptive choices for young people*. March 2010 (Amended May 2019). Registered in England No. 2804213 and Registered Charity No.1019969 ISSN 1755-103X. Available from: <https://www.FSRH.org/Clinical-Guideline:Contraceptive-Choices-for-Young-People> (March 2010, amended May 2019) Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. Accessed 05.11.2022.
- Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*. 2017;95(5):464-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.01.004>
- Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, et al. FSRH Guideline (April 2019) Overweight, Obesity and Contraception. *BMJ Sex Reprod Heal*. 2019;45(S2):1-69. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjshr-2019-OOC>
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. *Emergency Contraception March 2017 (Amended December 2020)*. Registered in England No.2804213 and Registered Charity No.1019969.
- Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2019. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepkina OB, et al. *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u detei*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2019. (In Russ.).]
- Гусова З.Р., Дзантиева Е.О., Хрипун И.А. Иммунологические аспекты ожирения // *Альманах клинической медицины*. — 2015. — №1. — С. 30-35. [Gusova ZR, Dzantieva EO, Khripun IA. Immunological aspects of obesity. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2015;1:30-35. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-1-1-3-10>
- Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):108-123. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00825.x>
- Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA, et al. *Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints*. CHC-CVD final report 111022v2; 2014. Available from: <https://www.fda.gov/media/82335/download>
- Salinas A, Merino PM, Giraudo F, Codner E. Long-acting contraception in adolescents and young women with type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1074-1082. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13069>
- Пустотина О.А. Чистогестагенная имплантационная контрацепция (обзор международных клинических рекомендаций) // *Медицинский Совет*. — 2015. — №XX. — С. 5-6. [Pustotina OA. Progesterin-only implant contraception (a review of global clinical guidelines). *Medical Council*. 2015;(XX):5-6. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-XX-5-6>
- Salinas A, Merino PM, Giraudo F, Codner E. Committee Opinion No. 602. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1398-1402. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000450758.95422.c8>
- Bekinska ME, Smit JA, Kleinsmidt I, et al. Prospective study of weight change in new adolescent users of DMPA, NET-EN, COCs, nonusers and discontinuers of hormonal contraception. *Contraception*. 2010;81(1):30-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.07.007>
- Дикке Г.Б. / LARC — методы первого выбора в профилактике нежелательной беременности и повторного аборта // *Фарматека*. — 2013. — №12. — С. 10-14. [Dikke GB. LARC — metody pervogo vybora v profilaktike nezhelatel'noi beremennosti i povtornogo aborta. *Farmateka*. 2013;12:10-14. (In Russ.).]
- Trussell J, Henry N, Hassan F, et al. Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2013;87(2):154-161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.07.016>
- Modesto W, Dal'Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1387-1391. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3784-0>
- Birgisson NE, Zhao Q, Secura GM, et al. Preventing unintended pregnancy: The contraceptive CHOICE project in review. *J Women's Heal*. 2015;24(5):349-353. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5191>
- Secura GM, Madden T, McNicholas C, et al. Provision of No-Cost, Long-Acting Contraception and Teenage Pregnancy. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1316-1323. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400506>
- Daniels K, Daugherty J, Jones J. Current contraceptive status among women aged 15-44: United States. *NCHS Data Brief*. 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs.htm>
- Sundstrom B, Baker-Whitcomb A, DeMaria AL. A Qualitative Analysis of Long-Acting Reversible Contraception. *Matern Child Health J*. 2015;19(7):1507-1514. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1655-0>
- Agostini A, Godard C, Laurendeau C, et al. Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229(7):137-143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.007>

33. O'Brien SH, Koch T, Vesely SK, Schwarz EB. Hormonal Contraception and Risk of Thromboembolism in Women With Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(2):233-238. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1534>
34. Gariani K, Mavrakas T, Combescure C, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2016;28(2):52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.001>
35. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, et al. Reproductive History and Hormonal Birth Control Use Are Associated with Coronary Calcium Progression in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2142-2148. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2025>
36. Diab KM, Zaki MM. Contraception in Diabetic Women: Comparative Metabolic Study of Norplant, Depot Medroxyprogesterone Acetate, Low Dose Oral Contraceptive Pill and CuT380A. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26(1):17-26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2000.tb01195.x>
37. Bohn B, Mönkemöller K, Hilgard D, et al. Oral contraception in adolescents with type 1 diabetes and its association with cardiovascular risk factors. A multicenter DPV study on 24 011 patients from Germany, Austria or Luxembourg. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):937-944. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12656>
38. Lang B, Joseph T, Micks E, et al. Use of the Levonorgestrel Intrauterine Device in Women With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2018;36(3):251-256. doi: <https://doi.org/10.2337/cd17-0028>
39. Wildemeersch D, Goldstuck ND, Jackers G. Results of a 5-year contraceptive trial in parous and nulliparous women with a new LNG-IUS. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(3):223-226. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1276164>
40. Saito-Tom LY, Soon RA, Harris SC, et al. Levonorgestrel intrauterine device use in overweight and obese women. *Hawaii J Med Public Health*. 2015;74(11):369-374.
41. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008452.pub4>
42. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(2):e4944-e4944. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4944>
43. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-Analysis of Intrauterine Device Use and Risk of Endometrial Cancer. *Ann Epidemiol*. 2008;18(6):492-499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.11.011>
44. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q, et al. Use of the Etonogestrel Implant and Levonorgestrel Intrauterine Device Beyond the U.S. Food and Drug Administration-Approved Duration. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):599-604. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000690>
45. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception*. 2017;95(2):117-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.10.010>
46. Edelman AB, Cherala G, Munar MY, et al. Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2014;90(5):550-556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.06.033>
47. Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, et al. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception*. 2015;92(5):445-452. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.07.016>
48. Edelman A, Cherala G, Lim JY, Jensen JT. Contraceptive Failures in Overweight and Obese Combined Hormonal Contraceptive Users. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):158-159. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182995811>
49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Prevention and management of venous thromboembolism: a national clinical guideline*. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk>
50. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2):380-389. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182994c43>
51. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):590-604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.05.014>
52. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):516. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4942>
53. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. No. 329-Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;39(4):229-268.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.10.005>
54. Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception*. 2005;72(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.04.002>
55. Black A, Guilbert E, Costescu D, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 – Intrauterine Contraception. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2016;38(2):182-222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2015.12.002>
56. Akintomide H, Barnes P, Brima N, Mansour D. Higher discontinuation rate with a standard-sized compared to a small-sized 'gold standard' copper intrauterine device: a case-control review. *BMJ Sex Reprod Heal*. 2019;45(4):263-268. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjsex-2018-200296>
57. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012;97(3):616-622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.003>
58. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008815. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008815.pub4>
59. Dragoman M, Curtis KM, Gaffield ME. Combined hormonal contraceptive use among women with known dyslipidemias: a systematic review of critical safety outcomes. *Contraception*. 2016;94(3):280-287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.08.002>

Рукопись получена: 20.05.2022. Одобрена к публикации: 10.08.2022. Опубликовано online: 31.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шайдуллина Мария Рустемовна**, к.м.н. [Maria R. Shaydullina, MD, PhD, Associate Professor], адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49 [address: 49 Butlerova street, 420012 Kazan, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>; SPIN-код: 9051-2570; e-mail: zizi97@mail.ru

Валева Фарид Вадатовна, д.м.н., профессор [Farida V. Valeeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>; SPIN-код: 2082-3980; e-mail: farida_val@yandex.ru

Субханкулова Асия Фаридовна, к.м.н., доцент [Asia F. Soubchankoulova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3889-9632>; SPIN-код: 7884-5526; e-mail: asia-sf@mail.ru

Хусиева Петимат Алиевна [Petimat A. Khusieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9396-827X>; e-mail: petiska94@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Субханкулова А.Ф., Хусиева П.А. Контрацепция у подростков с ожирением и сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 137-145. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12760>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shaydullina MR, Valeeva FV, Soubchankoulova AF, Khusieva PA. Contraception in adolescents with obesity and diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):137-145. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12760>

АНДРОГЕНЫ И БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: РОЛЬ У ЧЕЛОВЕКА И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© А.У. Хамадьянова¹, К.О. Кузнецов^{1*}, Э.И. Гайфуллина¹, Д.А. Каландин², Р.Р. Хамидуллина¹, И.Ф. Халитова¹, Р.М. Фаизов¹, Н.О. Камалетдинова¹, Б.Ф. Асланова³, А.Г. Накиева¹, Л.Э. Бурангулова¹, Г.О. Гайсина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Имеются данные, что БП имеет более широкую распространенность среди мужчин, что свидетельствует об имеющейся роли половых гормонов в патогенезе развития заболевания. В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению половых различий в заболеваемости и симптомах БП. Медикаментозная терапия андрогенами, предшественниками андрогенов, антиандрогенами и препаратами, модифицирующими метаболизм андрогенов, доступна для лечения различных эндокринных состояний, имея трансляционное значение для БП, но ни один из этих препаратов еще не показал достаточной эффективности. Хотя в настоящее время доказано, что БП более распространена у мужчин, чем у женщин, андрогены не всегда оказывают какое-либо влияние на симптомы или прогрессирование заболевания. Ингибиторы 5 α -редуктазы показали нейропротекторную и антидискинетическую активность и нуждаются в дальнейшем исследовании. Несмотря на то что нейропротекторный эффект дутастерида наблюдался только до повреждения дофаминовых нейронов, отсутствие негативного влияния делает его привлекательным препаратом для применения у пациентов с БП благодаря его антидискинетическим свойствам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона; тестостерон; андрогены; дигидротестостерон; половые различия; эстрогены.

ANDROGENS AND PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE IN HUMANS AND IN EXPERIMENT

© Aida U. Hamadyanova¹, Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Enzhe I. Gaifullina¹, Dmitriy A. Kalandin², Radmila R. Khamidullina¹, Ilyina F. Khalitova¹, Radmir M. Faizov¹, Nelli O. Kamaletdinova¹, Bikekhanum F. Aslanova³, Adelina G. Nakieva¹, Liana E. Burangulova¹, Gulnaz O. Gaisina¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russia

²First Pavlov state medical university of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

³Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. There is evidence that PD has a wider prevalence among men, which indicates the existing role of sex hormones in the pathogenesis of the disease. The article presents an overview of studies devoted to the study of sex differences in the incidence and symptoms of PD. Drug therapy with androgens, androgen precursors, antiandrogens and drugs that modify androgen metabolism is available for the treatment of various endocrine conditions, having translational significance for PD, but none of these drugs has yet shown sufficient effectiveness. Although PD has now been proven to be more common in men than in women, androgens do not always have any effect on the symptoms or progression of the disease. 5 α -reductase inhibitors have shown neuroprotective and anti-dyskinetic activity and need further investigation. Despite the fact that the neuroprotective effect of dutasteride was observed only before damage to DA neurons, the absence of a negative effect makes it an attractive drug for use in patients with PD due to its anti-dyskinetic properties.

KEYWORDS: Parkinson's disease; testosterone; androgen; dihydrotestosterone; sex differences; estrogens.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим медленно прогрессирующим нейродегенеративным неврологическим заболеванием, в патогенезе которого лежат обширное разрушение и гибель дофаминовых нейронов в черной субстанции, а также в других отделах центральной нервной системы [1]. В Европе сред-

няя распространенность БП составляет 108–257 случаев на 100 000 населения. В старшей возрастной группе (старше 65 лет) распространенность увеличивается в 6–10 раз и составляет 1289–1500 на 100 000 населения. Самые низкие показатели распространенности отмечаются в Ливии — 31,4, Эфиопии — 7, Танзании — 20, Нигерии — 58–67 на 100 000 населения, что объясняется меньшей генетической предрасположенностью



негроидной расы [2]. Клиническими признаками БП являются брадикардии, тремор покоя и постратуральная неустойчивость [1]. Немоторные симптомы включают различные когнитивные, нервно-психические, вегетативные и сенсорные нарушения [3].

Возникновение БП может быть связано с генными мутациями, однако этиология большинства случаев БП в настоящее время неизвестна и, скорее всего, включает совокупность генетических, эпигенетических и экологических факторов риска [4].

Половые различия при БП были зарегистрированы в эпидемиологических и клинических исследованиях [5]. Эпидемиологические исследования зафиксировали, что как заболеваемость, так и распространенность БП выше у мужчин, чем у женщин, мужчины как минимум в 1,5 раза более склонны к развитию БП [6–13]. У мужчин манифестация БП происходит в среднем на 2 года раньше [14, 15]. Репродуктивное здоровье женщин имеет корреляцию с возрастом начала БП [14, 16, 17], предполагая, что эстрогены воздействуют как протективный агент. Эпидемиологические данные о половых различиях при БП свидетельствуют о возможной полезной активности женских половых гормонов, и этот аспект был широко рассмотрен в литературе [5, 18, 19]. Однако андрогенам уделяется меньше внимания в отношении их потенциального воздействия на БП. Целью настоящего исследования является анализ литературы, посвященной оценке влияния андрогенов на БП у человека и в эксперименте.

Эндогенные андрогены и БП

Тестостерон является одним из основных андрогенных стероидов, синтезируемых яичком. Тестостерон биотрансформируется в дигидротестостерон 5 α -редуктазой или в эстрадиол в процессе ароматизации [20]. Действие андрогенов опосредовано связыванием с классическим или мембранным андрогенным рецептором (AR) [21, 22]. Вариативность AR, которая имеется у человека, проявляется различием в их функционировании при взаимодействии с андрогенами [23, 24].

В процессе старения уровень тестостерона у мужчин постепенно снижается, начиная с четвертого или пятого десятилетия [25]. Частота андрогенного дефицита увеличивается до 12, 19, 28 и 49 для мужчин старше 50, 60, 70 и 80 лет соответственно [26]. Поскольку заболеваемость БП выше у мужчин, чем у женщин, важным вопросом является определение того, существует ли связь между уровнями андрогенов и развитием БП у мужчин (табл. 1). По результатам двух исследований, проведенных на небольшом количестве пациентов с БП, были обнаружены более низкие уровни тестостерона [27, 28], чем в процессе нормального старения [26], однако эти данные должны быть подтверждены в более масштабных исследованиях. Количество AR также может играть важную роль в эффекте андрогенов при БП. Тем не менее уровни мРНК AR в черной субстанции не имели значимых различий между пациентами с БП мужского и женского пола и соответствовали значениям, полученным в контрольной группе [29]. Поскольку тестостерон способен синтезироваться в головном мозге, его уровни в плазме не всегда отражают объективную картину при БП. Насколько нам известно, измерения уровня тестостерона в головном мозге пациентов с БП не проводились.

Другим важным аспектом, который потенциально может оказывать влияние на уровень тестостерона, является дофаминергическая терапия. Предшественник дофамина (ДА) леводопа (золотой стандарт лечения БП) или агонист рецепторов ДА прамипексол не снижают уровень тестостерона, а, как сообщается, немного увеличивают его, поэтому снижение уровня тестостерона, по-видимому, не связано с дофаминергическими препаратами [30].

Кроме того, использование андрогенной депривационной терапии у пациентов с раком предстательной железы не имело корреляции с повышением риска развития БП [31, 32] (табл. 1), предполагая, что низкий уровень андрогенов не является фактором риска развития БП. Риск развития паркинсонизма по результатам исследования был ниже у пациентов, проходящих андрогенную депривационную терапию, что свидетельствует о ее возможном нейропротекторном эффекте [32]. Таким образом, андрогены не оказывают протекторной функции, однако могут усиливать токсическое действие ДА.

Эндогенные андрогены и животные модели БП

S. Khasnavis и соавт. изучали влияние кастрации на риск развития БП у мышей [33]. Кастрация у молодых самцов увеличивала глиальную активацию, снижала стриарные уровни ДА и количество тирозингидроксилаза-положительных нейронов в полосатом теле и черной субстанции, а также вызывала нарушение двигательной активности, однако у взрослых самцов кастрация не вызывала ни одного из вышеперечисленных эффектов [33]. При кастрации крыс, паркинсонизм у которых моделировался путем повреждения дофаминергических нейронов черной субстанции мозга при помощи введения в ее компактную часть селективного нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-OHDA), было отмечено снижение токсического действия повреждающего агента (табл. 2) [34–36].

E. Antzoulatos и соавт. сообщили, что содержание стриарного ДА и его метаболита дигидрофенилуксусной кислоты у кастрированных пожилых самцов мышей (6 мес) не имело достоверных различий с интактными мышами и снижалось при моделировании БП путем введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,5-тетрагидропиридина (МФТП) [37].

При иммуногистохимическом исследовании стриарной тирозингидроксилазы у молодых (10–12 нед) самцов мышей не было выявлено значимых различий между кастрированными и интактными животными, а при введении МФТП наблюдался дефицит тирозингидроксилазы [38]. Вышеуказанные исследования имели различия в виде и возрасте лабораторных животных, а также в способе моделирования БП. Кроме того, у кастрированных самцов 6-OHDA-крыс и самцов мышей, получавших МФТП, терапия тестостероном или дигидротестостероном не оказывала влияния на вызванное токсинами поражение [34, 38].

Таким образом, кастрация на животных моделях не увеличивала восприимчивость к токсинам, повреждающим нигростриарную систему, а лечение тестостероном или дигидротестостероном не оказывало никакого эффекта.

Сообщалось, что у мышей, получавших МФТП, были снижены уровни плазменного и мозгового тестостерона и дигидротестостерона по сравнению с контрольной группой [39, 40]. Клетки Лейдига являются основным местом

Таблица 1. Клинические исследования, посвященные оценке уровня тестостерона при БП

Эндогенные андрогены и БП			
Исследование	Выборка	Основные результаты	
БП и уровень тестостерона			
M.S. Okun и соавт. [27]	68 пациентов с БП	Распространенность низкого уровня тестостерона у больных БП составила 35%	
M.S. Okun и соавт. [28]	50 из 91 пациента с БП, прошедших скрининг на уровень свободного тестостерона	Половина пациентов с БП, которые были обследованы, имели низкий уровень тестостерона	
Заболееваемость БП при снижении уровня тестостерона			
S.D. Chung и соавт. [31]	1335 пациентов с раком предстательной железы сравнивались с 4005 пациентами такого же возраста	Андрогенная депривационная терапия у пациентов с раком предстательной железы не была связана с более высоким риском БП	
J.W. Young и соавт. [32]	38 931 пациент с раком предстательной железы на непрерывной андрогенной депривационной терапии и 34 272 сопоставимых пациента	Андрогенная депривационная терапия у пациентов с раком предстательной железы была связана с более низким риском БП	
Терапия симптомов БП андрогенами и антиандрогенами			
Исследование	Выборка	Схема терапии	Основные результаты
Тестостерон			
M.S. Okun и соавт. [46]	Проспективное исследование с участием 10 мужчин с дефицитом тестостерона и БП	Однократная суточная доза местного геля тестостерона (5 г/сут Андрогеля (эквивалент 5 мг/сут тестостерона)) в течение 1 мес. Шесть из 10 пациентов также наблюдались в течение 3 мес	Нет влияния на части II и III UPDRS и шкалу оценки дискинезий Обесо. Часть IV UPDRS улучшилась через 1 мес, но не через 3 мес. Часть I UPDRS улучшилась в процессе 3-месячного наблюдения
E. Mitchell и соавт. [47]	Описание клинического случая пациента 80 лет с БП и дефицитом тестостерона	Внутримышечное введение 100 мг смеси эфиров тестостерона ежемесячно на протяжении 3 мес, с последующим увеличением дозы до 250 мг ежемесячно	Уменьшение тремора в состоянии покоя и улучшение мелкой моторики после введения тестостерона коррелировало с уровнем тестостерона в сыворотке крови
M.S. Okun и соавт. [45]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (15 пациентов с БП в группе плацебо, 15 пациентов с БП в группе тестостерона)	200 мг/мл тестостерона энантата каждые 2 нед в течение 8 нед	Влияния на шкалу UPDRS не выявлено
M.S. Okun и соавт. [27]	Ретроспективный анализ пяти пациентов с сочетанием БП и дефицита тестостерона	Однократная суточная доза местного геля тестостерона (5 г/сут андрогена (эквивалент 5 мг/сут тестостерона)).	Несколько пациентов с БП отметили улучшение симптомов БП, но это не всегда было связано с изменением моторной оценки UPDRS
Ингибиторы 5α-редуктазы			
M. Bortolato и соавт. [70]	Описание клинического случая двух пациентов с БП, которые имели патологическую страсть к азартным играм	Финастерид 5 мг/сут	Финастерид ослаблял патологическую страсть к азартным играм у пациентов с БП
Ингибиторы AP			
H.A. Teive и соавт. [59]	Описание клинического случая 72-летнего мужчины с БП и застойной сердечной недостаточностью	Спиронолактон 100 мг/сут	Ухудшение части III UPRDS. После отмены спиронолактона двигательная функция возвращается к исходным значениям

Примечание: БП — болезнь Паркинсона; UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) — унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона; Часть I — оценка мышления, поведения и настроения; Часть II — самооценка повседневной жизнедеятельности; Часть III — оценка моторной функции; Часть IV — флуктуации; AP — андрогенный рецептор.

синтеза эндогенного тестостерона в физиологических условиях, у МФТП-мышей было зарегистрировано снижение количества клеток Лейдига [41], что объясняет снижение уровня тестостерона и дигидротестостерона в данной модели БП. На активность ферментов стероидогенеза также может оказывать влияние воздействие активных форм кислорода [42, 43], которые образуются после введения МФТП. В 6-OHDA-индуцированной модели БП крыс при оценке уровней тестостерона и дигидротестостерона в коре головного мозга по сравнению с контролем не было обнаружено достоверных различий, однако наблюдались различия в метаболизме прогестерона [44].

Терапия андрогенами при БП

Клинические исследования, посвященные оценке влияния заместительной терапии тестостероном на моторные проявления БП, на сегодняшний день весьма ограничены и характеризуются малой выборкой, а также отсутствием последовательности в результатах (табл. 1).

M.S. Okun и соавт. проводили двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором в течение 8 нед оценивали влияние тестостерона энантата на моторные нарушения у пациентов с БП, имеющих уровень тестостерона в пределах нижней границы нормы [45]. Оценка двигательной функции проводилась с использованием шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). По результатам исследования авторы не выявили какого-либо положительного влияния терапии тестостероном у пациентов с БП [45]. В проспективном исследовании с участием 10 мужчин с БП, у которых наблюдался дефицит тестостерона, баллы UPDRS IV (флуктуации) улучшались через 1 мес, однако устойчивого улучшения через 3 мес отмечено не было [46]. В этом же исследовании терапия тестостероном не показала значимого влияния на баллы UPDRS II (повседневная активность) и III (моторная функция), а также не было изменений по шкале оцен-

ки дискинезий Обесо [46]. E. Mitchell и соавт. описали клинический случай 80-летнего мужчины с БП и дефицитом тестостерона, у которого на фоне введения тестостерона наблюдались значительное снижение тремора в состоянии покоя, а также улучшение мелкой моторики.

В ретроспективном анализе пяти пациентов с БП, получавших тестостерон в целях восполнения его дефицита, несколько пациентов отметили улучшение симптомов БП, однако оно не отражалось в улучшении по шкале UPRDS [27]. Как отмечают авторы, положительная динамика может быть результатом влияния тестостерона на настроение и энергию, а не прямого влияния на симптомы БП.

Следует учитывать, что три из четырех исследований, представленных в этом разделе, включали пациентов с БП, имеющих пониженный уровень тестостерона. Неспецифические признаки, связанные с дефицитом тестостерона, включают снижение энергии, нарушение физической работоспособности и ограничение подвижности [48, 49]. Терапия тестостероном у пожилых мужчин с его дефицитом оказывала положительный эффект на вышеуказанные проявления [48, 49]. Таким образом, поскольку терапия тестостероном может непосредственно воздействовать на симптомы, связанные с дефицитом тестостерона, неясно, улучшение происходит от нормализации уровня тестостерона или от прямого воздействия на двигательные проявления БП. Положительное влияние при БП может также объясняться превращением тестостерона в 17 β -эстрадиол ароматазой.

Терапия андрогенами на животных моделях БП

У самцов мышей терапия тестостероном не вызывала какого-либо протективного эффекта в МФТП-индуцированной модели БП [38, 50] (табл. 2). Отсутствие эффекта тестостерона может быть результатом недостаточного превращения в эстрадиол или отсутствия положительного эффекта от стимуляции AR. Чтобы конкретно исследовать

Таблица 2. Влияние андрогенных и антиандрогенных соединений на животные модели БП

Животные модели: эффект от кастрации	Основные результаты	
6-OHDA-индуцированная модель БП крыс	После кастрации у самцов крыс отмечалось снижение токсического действия 6-OHDA [34, 35]	
МФТП-индуцированная модель БП мышей	Снижения токсичности МФТП после кастрации самцов мышей не наблюдалось [37, 38]	
Животные модели: эффект от лечения андрогенами и антиандрогенами	Обнаружен положительный эффект	Эффект отсутствует
Оценка нейропротекции		
Самцы МФТП мышей	Дутастерид [39, 40]	Тестостерон [50]
	ДГЭА	Дигидротестостерон [50]
	-	Финастерид [39]
Кастрированные самцы МФТП мышей	-	Тестостерон [38]
Гонадэктомизированные самки и самцы 6-OHDA крыс	-	Дигидротестостерон [34, 51]
Оценка влияния на дискинезии		
Самки и самцы 6-OHDA-крыс	Финастерид [71]	-
Самцы 6-OHDA-крыс	Финастерид [72]	-
Самцы 6-OHDA-крыс	Дутастерид [72]	-

Примечание: ДГЭА — дегидроэпиандростерон; МФТП — 1-метил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин; 6-OHDA — 6-гидроксидофамин.

роль стимуляции AP в нейропротекции, дигидротестостерон (наиболее мощный андроген) является более подходящим соединением, чем тестостерон, поскольку он не ароматизирован эстрадиолом. Исследования, проведенные на МФТП-самцах мышей и гонадэктомированных 6-OHDA-самцах и самцах крыс, не обнаружили положительного влияния от лечения дигидротестостероном [34, 50, 51], предполагая, что стимуляция AP неэффективна в индукции нейропротекции. Учитывая отсутствие эффектов как тестостерона, так и дигидротестостерона, эти результаты свидетельствуют о том, что тестостерон в головном мозге не трансформируется в эстрадиол в достаточной концентрации для достижения нейропротекции.

При введении тестостерона пожилым крысам наблюдаются улучшение двигательного дефицита, а также увеличение транспортеров ДА и тирозингидроксилазы в полосатом теле и черной субстанции [52, 53]. Тем не менее такие результаты получены в процессе нормального старения, а не при патологических состояниях. В условиях, когда присутствует окислительный стресс, например, у взрослых самцов крыс, получавших резерпин, тестостерон ухудшал дефицит в поведении и в nigrostriарной дофаминергической системе [52].

Дигидротестостерон может метаболизироваться в 3 β -диол, который является агонистом рецепторов эстрогена [54]. Ранее было описано снижение уровней тестостерона, дигидротестостерона и 3 β -диола у самцов МФТП мышей [40, 55]. У мужчин с БП сообщалось о снижении уровня 17 β -эстрадиола и тестостерона [56]. Снижение гонадных андрогенов у мужчин с БП и у МФТП-мышей связано с нарушением активности клеток Лейдига. Следовательно, роль 3 β -диола при БП определить сложно, поскольку он является более слабым агонистом рецепторов эстрогена (сродство связывания к ER α 6 нМ (против 0,13 для 17 β -эстрадиола) и 2 нМ к ER β (против 0,12 для 17 β -эстрадиола)) [54], чем 17 β -эстрадиол, и его уровни снижаются в зависимости от метаболического предшественника — дигидротестостерона.

Таким образом, клинические исследования и исследования на животных не подтверждают то, что андрогены могут изменять риск развития БП. Потенциальное благотворное влияние тестостерона в сочетании с антипаркинсоническими препаратами при БП требует проведения более масштабных исследований, чтобы сделать однозначный вывод.

Антиандрогенная терапия при БП

Антиандрогенная терапия включает применение препаратов, ингибирующих гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, включая модуляторы гонадотропин-ингибирующего гормона (лейпролид, гозерелин и трипторелин), антагонисты гонадолиберина (дегареликс), ингибиторы AP (ципротерон, спиронолактон, эплеренон и флутамид) и ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид и дутастерид). Ингибиторы AP и 5 α -редуктазы оказывают антиандрогенное действие, и некоторые из них были исследованы на пациентах с БП. Основными представителями ингибиторов AP являются спиронолактон и эплеренон, которые также оказывают влияние на минералокортикоидные рецепторы [57, 58].

Н.А. Teive и соавт. описали клинический случай, в котором применение спиронолактона усугубляло

симптомы БП [59]. В исследовании на крысах низкие дозы флутамида уменьшали катаlepsию, индуцированную галоперидолом, а более высокие дозы усиливали ее выраженность [60]. В дофаминергической клеточной линии (клетки N27) флутамид ингибировал тестостерон-индуцированный апоптоз [61], который был опосредован мембранными AP в клетках N27 [62]. Р. Haussermann и соавт. описали клинический случай, в котором лечение низкими дозами ципротерона ацетата уменьшало гиперсексуальность у мужчин с БП и деменцией без соответствующих побочных эффектов [63]. Исследований, посвященных оценке действия ингибиторов AP при БП, очень мало, а их результаты не являются однозначными.

5 α -редуктаза

5 α -редуктаза является ферментом, который катализирует превращение прогестерона в дигидропрогестерон, а также метаболизирует тестостерон в дигидротестостерон. Фермент имеет две изоформы, которые экспрессируются в головном мозге [64]. В мозге крыс изоформа 5 α -редуктазы 2 локализуется в нейронах, тогда как изоформа 1 экспрессируется в глиальных клетках [65, 66], что говорит о различных функциях этих изоформ в регуляции нейроэндокринных процессов. Ингибиторы 5 α -редуктазы, такие как финастерид и дутастерид, используются в клинической практике для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и андрогенной алопеции [67]. Финастерид избирательно ингибирует 5 α -редуктазу 2 типа, тогда как дутастерид обладает более высокой эффективностью за счет ингибирующего действия на обе изоформы 5 α -редуктазы [68].

Ингибиторы 5 α -редуктазы

Исследования показали роль ингибиторов 5 α -редуктазы в дофаминергической нейротрансмиссии, с потенциальными терапевтическими эффектами при нескольких расстройствах, связанных с дофаминергической гиперактивностью [69]. Что касается БП, исследование, проведенное на двух пациентах с патологической склонностью к азартным играм, вызванной дофаминергическими препаратами, показало, что лечение финастеридом уменьшило выраженность данного осложнения [70] (табл. 1).

Как у самок, так и у самцов 6-OHDA-крыс финастерид снижает развитие леводопа-индуцированных дискинезий [71]; такой же эффект наблюдается при применении дутастерида у самцов 6-OHDA-крыс [72]. Для получения этого эффекта требуется более низкая доза дутастерида по сравнению с финастеридом [72]. Кроме того, дутастерид не оказывает влияния на леводопа-индуцированную двигательную активацию, в отличие от финастерида [72]. Сообщалось, что финастерид ослабляет психотические осложнения агонистов рецепторов ДА (D1 и D3), что позволяет предположить аналогичный механизм его действия на данные рецепторы при уменьшении дискинезий [73, 74]. Кроме того, как дутастерид, так и финастерид предотвращают леводопа-индуцированную экспрессию дофаминового рецептора D1 и взаимодействие рецепторов D1–D3 [72]. Эти исследования показывают, что ингибиторы 5 α -редуктазы могут оказывать положительный эффект для уменьшения побочных эффектов, связанных с дофаминергическими препаратами, такими как леводопа-индуцированные дискинезии и компульсивное поведение.

Антиандрогенная терапия на животных моделях БП

Ингибиторы 5 α -редуктазы: нейропротекторное действие

Поскольку ингибиторы 5 α -редуктазы блокируют превращение прогестерона в дигидропрогестерон, а также тестостерона в дигидротестостерон и, таким образом, гипотетически увеличивают уровень 17 β -эстрадиола путем ароматизации тестостерона, они могут оказывать нейропротекторное действие за счет повышения уровня нейропротекторных стероидов (табл. 2).

Введение дутастерида самцам мышей до введения МФТП предотвращало разрушение дофаминергических нейронов в черной субстанции, однако, когда дутастерид вводился после МФТП, протективного эффекта не наблюдалось и результаты были сопоставимы с контролем [39, 40]; дутастерид не увеличивал токсичность МФТП. Эффективность финастерида в протекции дофаминергических нейронов у самцов МФТП мышей не была доказана [39]; возможно, это связано с его более коротким периодом полувыведения (2 ч) по сравнению с дутастеридом (31 ч) [68].

МФТП снижает уровень тестостерона в плазме крови и головном мозге, а введение дутастерида у МФТП мышей позволяет поддерживать его концентрацию в пределах референсных значений, в то время как уровень дигидротестостерона как у мышей контрольной группы, так и у МФТП-мышей, получающих дутастерид, был снижен [40]. Поскольку терапия тестостероном и дигидротестостероном у самцов МФТП-мышей не вызывала никакого защитного эффекта [50], кажется маловероятным, что поддержание физиологического уровня тестостерона может быть одним из механизмов, с помощью которых дутастерид предотвращал токсичность МФТП.

Хотя уровень 17 β -эстрадиола не был проанализирован в полосатом теле и черной субстанции, он определялся в плазме крови и в одном полушарии головного мозга интактных самцов мышей. Его уровни становились неопределяемыми как после введения МФТП, так и на фоне лечения МФТП-мышей дутастеридом, предполагая, что протективный эффект дутастерида вряд ли опосредован повышением уровня 17 β -эстрадиола [39, 40].

Концентрация прогестерона в плазме крови и мозге находилась в пределах референсных значений при введении дутастерида интактным мышам, однако у МФТП-мышей, которым вводили дутастерид, наблюдались повышенные уровни прогестерона [40]. Таким образом, протективный эффект дутастерида, по-видимому, связан не только с изменением содержания прогестерона, тестостерона и их метаболитов.

Дутастерид увеличивает специфическое связывание и гликозилирование дофаминаминового транспортера (DAT — Dopamine transporter) у интактных самцов мышей, следовательно, увеличивая перемещение ДА через клеточную мембрану [40]. S.T. Masoud и соавт. установили, что мыши с повышенной экспрессией DAT более восприимчивы к токсичности МФТП [75], однако эти данные не подтверждаются исследованием N. Litim и соавт., которые утверждают, что повышение экспрессии DAT при терапии дутастеридом не повышает токсичность МФТП, а наоборот, способствует нейропротекции [40]. Нейропротекция при терапии дутастеридом МФТП-мышей

также обусловлена уменьшением нейровоспаления, которое оценивалось авторами на основании изменения глиального фибриллярного кислого протеина [40].

Предшественники андрогенов (дегидроэпиандростерон и прегненолон) при терапии БП

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и прегненолон являются предшественниками стероидов в синтетических путях андрогенов. Прегненолон является одобренным FDA препаратом, который в настоящее время исследуется для лечения психических расстройств с нарушением дофаминергической передачи, включая биполярные расстройства, шизофрению и интоксикацию марихуаной [76]. У 6-ОНДА-крыс уровни ДГЭА в полосатом теле и коре головного мозга не изменялись, тогда как уровни прегненолона были снижены в полосатом теле, но не в коре [44]. Уровни ДГЭА у МФТП-мышей были неизменными в плазме крови, а уровни прегненолона снижались в плазме крови и повышались в головном мозге [40].

На сегодняшний день данные о прегненолоне и ДГЭА в спинномозговой жидкости, плазме крови и/или головном мозге пациентов с БП весьма ограничены. Уровни ДГЭА и его сульфатного производного не изменялись у пациентов с БП [77]. На животных моделях БП (МФТП обезьяны) сообщалось о благотворном влиянии ДГЭА на двигательные функции [78, 79], а также о выраженном нейропротекторном действии [80]. Существует потенциал использования прегненолона для лечения БП и леводопа-индуцированных дискинезий. Он способен восстанавливать синаптические дефекты и нормализовать гипердофаминергическую активность и аномальное ДА-зависимое поведение у потомства крыс, подвергшихся воздействию каннабиноидов во время беременности [81]. Прегненолон стабилизирует возбудимость дофаминовых нейронов и предотвращает тетрагидроканнабинол-индуцированное повышение стриарных уровней ДА. Вышеуказанные эффекты сохранялись даже после полного выведения прегненолона, что говорит о его длительных свойствах в противодействии патологическим гипердофаминергическим состояниям [81].

ОБСУЖДЕНИЕ

Старение является основным фактором риска развития БП, что может быть обусловлено снижением функции гонад как мужчин, так и у женщин. У женщин потеря функции яичников происходит резко после наступления менопаузы, тогда как у мужчин андропауза (снижение функции гонад) имеет длительное и постепенное течение.

Учитывая половые различия при БП, указывающие на защитную роль яичниковых стероидов, которая теряется при менопаузе, и обильные литературные данные о нейропротекторной активности эстрогенов и прогестерона на животных моделях БП, заместительная гормональная терапия (эстроген и прогестерон) кажется рациональным подходом к решению проблемы [18]. Однако побочные эффекты такой терапии привели к поиску альтернатив, например селективные модуляторы рецепторов эстрогена, ралоксифен, специфические агонисты рецепторов эстрогена (α -, β -рецепторов и мембранного рецептора эстрогена GPER1) [18]. Как было рассмотрено

выше, заместительная терапия андрогенами не дала убедительных доказательств положительного или негативного влияния при БП. Кастрация на животных моделях не увеличивала восприимчивость к токсинам, повреждающим nigrostriарную систему, а лечение тестостероном или дигидротестостероном не оказывало никакого эффекта.

В нескольких клинических исследованиях был обнаружен регресс симптомов БП на фоне терапии тестостероном, однако большинство из рассмотренных нами исследований включало пациентов, имеющих пониженный уровень тестостерона. Таким образом, поскольку терапия тестостероном может непосредственно воздействовать на симптомы, связанные с его дефицитом, неясно, улучшение происходит от нормализации уровня тестостерона или от прямого воздействия на двигательные проявления БП, что требует проведения дополнительных исследований.

Интересные результаты продемонстрировали исследования, посвященные терапии БП антиандрогенными препаратами. Так, применение ингибиторов 5 α -редуктазы снижало частоту развития леводопа-индуцированных дискинезий, а также ослабляло выраженность психотических осложнений агонистов ДА рецепторов. Кроме того, в нескольких исследованиях, дутастерид показал выраженный нейропротекторный эффект, точный механизм которого еще предстоит выяснить.

Что касается предшественников андрогенов, прегненолон позволяет снижать выраженность и частоту леводопа-индуцированных дискинезий за счет стабилизации возбудимости дофаминовых нейронов. Данный эффект сохранялся даже после полного выведения прегненолона, что говорит о его длительных свойствах в противодействии патологическим гипердофаминергическим состояниям.

Хотя настоящий обзор в основном был сосредоточен на воздействии андрогенов у мужчин с БП, имеются данные об изменении уровня андрогенов на протяжении всей жизни женщин. Уровни андрогенов в сыворотке крови женщин снижаются в раннем репродуктивном возрасте и остаются стабильными на протяжении всей жизни, в т.ч. после наступления менопаузы [82]. Более высокий уровень андрогенов относительно эстрогена у женщин в постменопаузальном состоянии и его роль в увеличении заболеваемости БП после менопаузы еще предстоит исследовать. Тем не менее у гонадэктомированных крыс лечение дигидротестостероном не оказывало влияния на токсичность 6-OHDA, тогда как эстрадиол проявлял выраженный протективный эффект [34], на основании чего можно предположить, что повышение уровня андрогенов у женщин не оказывает повреждающего действия на дофаминергическую систему.

Многие клеточные механизмы, способствующие нарушению функции нейронов в процессе старения, также присутствуют при БП, включая митохондриальную дисфункцию, воспаление, окислительный стресс и нарушение метаболизма ДА [83–85]. При старении наблюдается снижение синтеза ДА, рецепторов ДА и DAT, а также тирозингидроксилазных нейронов [83, 85–87]. Возрастное снижение активности ДА в головном мозге приводит к когнитивной и двигательной дисфункции как у мужчин, так и у женщин [88–90]. Изменения, происходящие

в процессе старения, делают дофаминовые нейроны более уязвимыми к повреждениям. Действительно, токсин МФТП вызывает большую дегенерацию дофаминовых нейронов у пожилых обезьян и мышей по сравнению с молодыми особями [91, 92].

У большинства людей процесс старения протекает без возникновения БП. Этиология дегенерации дофаминовых нейронов при БП до сих пор неизвестна, вероятно, она является многофакторной и включает как генетические, так и экологические факторы [84].

Несмотря на то что уменьшение количества nigrostriарных дофаминовых нейронов является основной нейрпатологической причиной БП, другие группы нейронов также подвергаются дегенерации, например нейроны ядер шва, норадренергические нейроны голубого пятна, а также холинергические нейроны базального ядра Мейнерта [93]. Напротив, имеются данные, что нейротрансмиссия глутамата в головном мозге увеличивается при БП [94]. Патоморфология БП также включает в себя накопление внутриклеточных α -синуклеиновых белков, называемых тельцами Леви [95]. Учитывая, что нейродегенеративные заболевания, включая БП, связаны с воспалением, противовоспалительное действие различных стероидов может оказывать определенный терапевтический эффект [96].

Вирусные инфекции могут быть потенциальным фактором риска развития БП, и этому есть подтверждающие, хотя и не совсем последовательные эпидемиологические и фундаментальные научные доказательства [97]. S. Sadasivan и соавт. продемонстрировали, что воздействии на мышей вируса гриппа A/California/04/2009 H1N1, который вызывает воспаление мозга, усугубляет их уязвимость к паркинсоническому токсину МФТП, что приводит к повышенной потере ДА нейронов [98]. Это открытие вызывает беспокойство о том, что люди, перенесшие вирусные инфекции, могут быть более восприимчивы к другим потенциальным триггерам БП, которые самостоятельно не способны вызвать развитие заболевания.

Поскольку было показано, что мужчины переносят коронавирусную инфекцию (COVID-19) тяжелее, чем женщины, был рассмотрен вопрос об использовании эндокринологических препаратов с целью терапии COVID-19 [99]. Недавние исследования показали, что ингибиторы 5- α -редуктазы (финастерид и дутастерид) оказывают благотворное влияние на мужчин с COVID-19 [99–102]. Учитывая возможный рост заболеваемости БП после перенесенного COVID-19 и более высокий показатель заболеваемости мужчин обоими заболеваниями, открываются широкие возможности для перепрофилирования лекарственных средств.

Производные тестостерона и связанные с ним соединения (такие как анаболические андрогенные стероиды) могут быть полезны при БП [103]. Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM — Selective androgen receptor modulator) представляют собой соединения, разработанные как тканеселективные лиганды AR [103, 104]. SARM дают альтернативу терапии андрогенами (остеопороз, рак предстательной железы и мышечные дистрофии), но в настоящее время признаны запрещенными веществами Всемирным антидопинговым агентством [104]. Флутамид, первоначально классифицированный как ингибитор AR, в настоящее время

рассматривается как SARM. Активность SARM в нормальном мозге и при БП еще предстоит исследовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя в настоящее время доказано, что БП более распространена у мужчин, чем у женщин, андрогены не всегда оказывают какое-либо влияние на прогрессирование заболевания. Клинические и экспериментальные исследования не подтверждают, что андрогены могут изменять риск развития БП. Многочисленные антиандрогенные препараты широко доступны для лечения различных эндокринных заболеваний, что дает возможность перепрофилировать их для терапии БП. Ингибиторы 5 α -редуктазы показали нейропротекторную и антидискинетиическую активность и нуждаются в дальнейшем исследовании. Несмотря на то что нейропротекторный эффект дутастерида наблюдался только до повреждения ДА нейронов, отсутствие негативного влияния делает его привлекательным препаратом для применения у пациентов с БП благодаря его антидискинетиическим свойствам [72]. Потенциальное благотворное влияние тестостерона в сочетании с антипаркинсоническими препаратами при БП требует проведения более масштабных исследований, чтобы сделать однозначный вывод.

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. Хамадянова А.У. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Кузнецов К.О. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Гайфуллина Э.И. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Каландин Д.А. — анализ данных, написание статьи; Хамидуллина Р.Р. — интерпретация результатов, написание статьи; Халитова И.Ф. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Фаизов Р.М. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Камалетдинова Н.О. — анализ данных, редактирование статьи; Асланова Б.Ф. — получение данных, редактирование статьи; Накиева А.Г. — интерпретация результатов; Бурангулова Л.Э. — написание и редактирование статьи; Гайсина Г.О. — 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

- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Катунина Е.А., Бездольный Ю.Н. Эпидемиология болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2013. — Т. 113. — №12. — С. 81-88. [Katunina EA, Bezdolnyj YUN. Epidemiology of Parkinson's disease. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(12):81-88. (In Russ.)].
- Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2009;256(3):293-298. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5240-1>
- Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*. 2009;18(1):48-59. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp012>
- Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(2):84-96. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0294-x>
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583-1590. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.25945>
- Аралбаева А.Д., Каменова С.У., Кужыбаева К.К. Болезнь Паркинсона // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. — 2019. — №1. — С. 199-201. [Aralbaeva AD, Kamenova SU, Kuzhybaeva KK. Parkinson's disease. *Vestnik Kazhskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. 2019;1:199-201. (In Russ.)].
- Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300. doi: <https://doi.org/10.1159/000445751>
- Shulman LM, Bhat V. Gender disparities in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(3):407-416. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.6.3.407>
- Swerdlow RH, Parker WD, Currie LJ, et al. Gender ratio differences between Parkinson's disease patients and their affected relatives. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7(2):129-133. doi: [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(00\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(00)00029-8)
- Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):905-906. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104695>
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):1015-1022. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>
- Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):637-639. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.020982>
- Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(8):819-824. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>
- Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- Frentzel D, Judanin G, Borozdina O, et al. Increase of Reproductive Life Span Delays Age of Onset of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2017;8(2):371-377. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00397>
- Ragonese P, D'Amelio M, Callari G, et al. Age at menopause predicts age at onset of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(12):2211-2214. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.21127>
- Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Repurposing sex steroids and related drugs as potential treatment for Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2019;147(2):37-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.04.005>
- Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Ávila Rodríguez MF, et al. Sex differences in Parkinson's disease: Features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Front Neuroendocrinol*. 2018;50(2):18-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.09.002>
- Do Rego JL, Seong JY, Burel D, et al. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30(3):259-301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.006>
- McEwan IJ, Brinkmann AO. *Androgen physiology: Receptor and metabolic disorders*. In: Endotext. South Dartmouth: MA. MDText.com, Inc; 2000.
- Thomas P. Membrane androgen receptors unrelated to nuclear steroid receptors. *Endocrinology*. 2019;160(4):772-781. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00987>
- Callewaert L, Christiaens V, Haelens A, et al. Implications of a polyglutamine tract in the function of the human androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306(1):46-52. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)00902-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)00902-1)

24. Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, et al. Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. *Int J Endocrinol*. 2015;2015(2):1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/298107>
25. Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, et al. Aging and the Male Reproductive System. *Endocr Rev*. 2019;40(4):906-972. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00178>
26. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Baltimore longitudinal study of aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):724-731. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7219>
27. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol*. 2002;59(5):807-811. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.59.5.807>
28. Okun MS, Crucian GP, Fischer L, et al. Testosterone deficiency in a Parkinson's disease clinic: results of a survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):165-166.
29. Luchetti S, Bossers K, Frajese GV, Swaab DF. Neurosteroid biosynthetic pathway changes in substantia nigra and caudate nucleus in Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010;20(5):945-951. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00396.x>
30. Okun MS, Wu SS, Jennings D, et al. Testosterone level and the effect of levodopa and agonists in early Parkinson disease: results from the INSPECT cohort. *J Clin Mov Disord*. 2014;1(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/2054-7072-1-8>
31. 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>
32. Young JWS, Sutradhar R, Rangrej J, et al. Androgen deprivation therapy and the risk of parkinsonism in men with prostate cancer. *World J Urol*. 2017;35(9):1417-1423. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2010-z>
33. Khasnavis S, Ghosh A, Roy A, Pahan K. Castration induces Parkinson disease pathologies in young male mice via inducible nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2013;288(29):20843-20855. doi: [10.1074/jbc.M112.443556](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.443556)
34. Murray HE, Pillai AV, McArthur SR, et al. Dose- and sex-dependent effects of the neurotoxin 6-hydroxydopamine on the nigrostriatal dopaminergic pathway of adult rats: differential actions of estrogen in males and females. *Neuroscience*. 2003;116(1):213-222. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00578-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00578-x)
35. Tamás A, Lubics A, Lengvári I, Reglodi D. Effects of age, gender, and gonadectomy on neurochemistry and behavior in animal models of Parkinson's disease. *Endocrine*. 2006;29(2):275-287. doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:29:2:275>
36. Cunningham RL, Macheda T, Watts LT, et al. Androgens exacerbate motor asymmetry in male rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesion. *Horm Behav*. 2011;60(5):617-624. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.08.012>
37. Antzoulatos E, Jakowec MW, Petzinger GM, Wood RI. MPTP Neurotoxicity and Testosterone Induce Dendritic Remodeling of Striatal Medium Spiny Neurons in the C57Bl/6 Mouse. *Parkinsons Dis*. 2011;2011(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.4061/2011/138471>
38. Dluzen DE. Effects of testosterone upon MPTP-induced neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system of C57/B1 mice. *Brain Res*. 1996;715(1-2):113-118. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01566-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01566-3)
39. Litim N, Bourque M, Al Sweidi S, et al. The 5 α -reductase inhibitor Dutasteride but not Finasteride protects dopamine neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2015;97(1):86-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.05.015>
40. Litim N, Morissette M, Caruso D, et al. Effect of the 5 α -reductase enzyme inhibitor dutasteride in the brain of intact and parkinsonian mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;174:242-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.021>
41. Ruffoli R, Giambelluca MA, Scavuzzo MC, et al. MPTP-induced Parkinsonism is associated with damage to Leydig cells and testosterone loss. *Brain Res*. 2008;1229:218-223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.116>
42. Allen JA, Diemer T, Janus P, et al. Bacterial endotoxin lipopolysaccharide and reactive oxygen species inhibit Leydig cell steroidogenesis via perturbation of mitochondria. *Endocrine*. 2004;25(3):265-275. doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:25:3:265>
43. Lee SY, Gong EY, Hong CY, et al. ROS inhibit the expression of testicular steroidogenic enzyme genes via the suppression of Nur77 transactivation. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(11):1591-600. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.004>
44. Melcangi RC, Caruso D, Levandis G, et al. Modifications of neuroactive steroid levels in an experimental model of nigrostriatal degeneration: potential relevance to the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci*. 2012;46(1):177-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9570-y>
45. Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, et al. Testosterone therapy in men with Parkinson disease: results of the TEST-PD Study. *Arch Neurol*. 2006;63(5):729-735. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.729>
46. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2002;59(11):1750-1753. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1750>
47. Mitchell E, Thomas D, Burnet R. Testosterone improves motor function in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2006;13(1):133-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.02.014>
48. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-1744. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
49. Rodrigues dos Santos M, Bhasin S. Benefits and Risks of Testosterone Treatment in Men with Age-Related Decline in Testosterone. *Annu Rev Med*. 2021;72(1):75-91. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034711>
50. Ekue A, Boulanger JF, Morissette M, Di Paolo T. Lack of effect of testosterone and dihydrotestosterone compared to 17 β -oestradiol in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-mice. *J Neuroendocrinol*. 2002;14(9):731-736. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00833.x>
51. Gillies GE, Murray HE, Dexter D, McArthur S. Sex dimorphisms in the neuroprotective effects of estrogen in an animal model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;78(3):513-522. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.04.022>
52. Cui R, Kang Y, Wang L, et al. Testosterone Propionate Exacerbates the Deficits of Nigrostriatal Dopaminergic System and Downregulates Nrf2 Expression in Reserpine-Treated Aged Male Rats. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(1):75-91. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00172>
53. Фролова Г.А. Сравнительная характеристика эффектов блокирования рецепторов половых гормонов у самцов и самок белых крыс с разным уровнем активности на некоторые показатели поведения // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2013. — Т. 2. — №3. — С. 235-239. [Frolova GA. Comparative characteristics of the effects of blocking sex hormone receptors in male and female white rats with different levels of activity on some behavior indicators. *Visnik problem biologii i medicini*. 2013;2(3):235-239. (In Russ.)].
54. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138(3):863-870. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.138.3.4979>
55. Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Raloxifene activates G protein-coupled estrogen receptor 1/Akt signaling to protect dopamine neurons in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2347-2356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.017>
56. Nitkowska M, Tomasiuk R, Czyżyk M, Friedman A. Prolactin and sex hormones levels in males with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(6):411-416. doi: <https://doi.org/10.1111/ane.12334>
57. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, et al. Mineralocorticoid Antagonists in ESRD: An Overview of Clinical Trial Evidence. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(6):599-606. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161115666170201113817>
58. Hermidorff MM, Faria Gde O, Amâncio Gde C, et al. Non-genomic effects of spironolactone and eplerenone in cardiomyocytes of neonatal Wistar rats: do they evoke cardioprotective pathways? *Biochem Cell Biol*. 2015;93(1):83-93. doi: <https://doi.org/10.1139/bcb-2014-0110>
59. Teive HA, Munhoz RP, Werneck LC. Worsening of motor symptoms and gynecomastia during spironolactone treatment in a patient with Parkinson's disease and congestive heart failure. *Mov Disord*. 2007;22(11):1678-1679. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.21579>

60. Majidi Zolbanin N, Zolali E, Mohajjel Nayeibi A. Testosterone replacement attenuates haloperidol-induced catalepsy in male rats. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(3):237-241. doi: <https://doi.org/10.5681/apb.2014.034>
61. Cunningham RL, Giuffrida A, Roberts JL. Androgens induce dopaminergic neurotoxicity via caspase-3-dependent activation of protein kinase Cdelta. *Endocrinology.* 2009;150(12):5539-5548. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2009-0640>
62. Duong P, Tenkorang MAA, Trieu J, et al. Neuroprotective and neurotoxic outcomes of androgens and estrogens in an oxidative stress environment. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s12393-020-0283-1>
63. Haussermann P, Goecker D, Beier K, Schroeder S. Low-dose cyproterone acetate treatment of sexual acting out in men with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2003;15(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1017/s104161020300886x>
64. Giatti S, Diviccaro S, Falvo E, et al. Physiopathological role of the enzymatic complex 5 α -reductase and 3 α / β -hydroxysteroid oxidoreductase in the generation of progesterone and testosterone neuroactive metabolites. *Front Neuroendocrinol.* 2020;57:100836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100836>
65. Melcangi RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(5):777-797. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7403-5>
66. Castelli MP, Casti A, Casu A, et al. Regional distribution of 5 α -reductase type 2 in the adult rat brain: an immunohistochemical analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(2):281-293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.06.008>
67. Finn DA, Beadles-Bohling AS, Beckley EH, et al. A new look at the 5 α -reductase inhibitor finasteride. *CNS Drug Rev.* 2006;12(1):53-76. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00053.x>
68. Xu Y, Dalrymple SL, Becker RE, et al. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. *Clin Cancer Res.* 2006;12(13):4072-4079. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0184>
69. Paba S, Frau R, Godar SC, et al. Steroid 5 α -reductase as a novel therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Curr Pharm Des.* 2011;17(2):151-167. doi: <https://doi.org/10.2174/138161211795049589>
70. Bortolato M, Cannas A, Solla P, et al. Finasteride attenuates pathological gambling in patients with Parkinson disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(3):424-425. doi: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182549c2a>
71. Frau R, Savoia P, Fanni S, et al. The 5- α reductase inhibitor finasteride reduces dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2017;291(4):1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.01.012>
72. Fanni S, Scheggi S, Rossi F, et al. 5 α -reductase inhibitors dampen L-DOPA-induced dyskinesia via normalization of dopamine D1-receptor signaling pathway and D1-D3 receptor interaction. *Neurobiol Dis.* 2019;121(4):120-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.09.018>
73. Frau R, Mosher LJ, Bini V, et al. The neurosteroidogenic enzyme 5 α -reductase modulates the role of D1 dopamine receptors in rat sensorimotor gating. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63(4):59-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.014>
74. Федотова Ю.О. Влияние агониста и антагониста D₂-типа дофаминовых рецепторов на обучение при разном уровне андрогенов у крыс // *Орбиталь.* — 2017. — №1. — С. 38-48. [Fedotova YuO. The effect of D₂-type dopamine receptor agonist and antagonist on learning at different levels of androgens in rats. *Orbital.* 2017;1:38-48. (In Russ.)].
75. Masoud ST, Vecchio LM, Bergeron Y, et al. Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and L-DOPA reversible motor deficits. *Neurobiol Dis.* 2015;74(4):66-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.016>
76. Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;160(4):78-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.030>
77. Azuma T, Matsubara T, Shima Y, et al. Neurosteroids in cerebrospinal fluid in neurologic disorders. *J Neurol Sci.* 1993;120(1):87-92. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90030-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90030-3)
78. Bélanger N, Grégoire L, Bédard P, Di Paolo T. Estradiol and dehydroepiandrosterone potentiate levodopa-induced locomotor activity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Endocrine.* 2003;21(1):97-101. doi: <https://doi.org/10.1385/endo.21:1:97>
79. Bélanger N, Grégoire L, Bédard PJ, Di Paolo T. DHEA improves symptomatic treatment of moderately and severely impaired MPTP monkeys. *Neurobiol Aging.* 2006;27(11):1684-1693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.028>
80. D'Astous M, Morissette M, Tanguay B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) such as 17 β -estradiol prevents MPTP-induced dopamine depletion in mice. *Synapse.* 2003;47(1):10-14. doi: <https://doi.org/10.1002/syn.10145>
81. Frau R, Miczán V, Tracis F, et al. Prenatal THC exposure produces a hyperdopaminergic phenotype rescued by pregnenolone. *Nat Neurosci.* 2019;22(12):1975-1985. doi: <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0512-2>
82. 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>
83. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(6):359-366. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3039>
84. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing and Parkinson's disease: Different sides of the same coin? *Mov Disord.* 2017;32(7):983-990. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.27037>
85. Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev.* 2014;14(100):19-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>
86. Darbin O. The aging striatal dopamine function. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):426-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkrel.2011.11.025>
87. Rollo CD. Dopamine and aging: intersecting facets. *Neurochem Res.* 2009;34(4):601-629. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9858-7>
88. Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin TB, et al. The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res.* 2005;138(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2004.09.005>
89. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry.* 1998;155(3):344-349. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.155.3.344>
90. Volkow ND, Logan J, Fowler JS, et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):75-80. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.75>
91. Jiang N, Bo H, Song C, et al. Increased vulnerability with aging to MPTP: the mechanisms underlying mitochondrial dynamics. *Neurol Res.* 2014;36(8):722-732. doi: <https://doi.org/10.1179/1743132813Y0000000296>
92. McCormack AL, Di Monte DA, Delfani K, et al. Ageing of the nigrostriatal system in the squirrel monkey. *J Comp Neurol.* 2004;471(4):387-395. doi: <https://doi.org/10.1002/cne.20036>
93. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology.* 2007;68(12):948-952. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257110.91041.5d>
94. Jenner P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(9):665-677. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn2471>
95. Siderowf A, Stern M. Update on Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):651-658. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00013>
96. Gundersen V. Parkinson's Disease: Can Targeting Inflammation Be an Effective Neuroprotective Strategy? *Front Neurosci.* 2021;14(4):78-87. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580311>
97. Smeyne RJ, Noyce AJ, Byrne M, et al. Infection and Risk of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(1):31-43. doi: <https://doi.org/10.3233/JPD-202279>
98. Sadasivan S, Sharp B, Schultz-Cherry S, Smeyne RJ. Synergistic effects of influenza and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) can be eliminated by the use of influenza therapeutics: experimental evidence for the multi-hit hypothesis. *NPJ Park Dis.* 2017;3(1):18. doi: <https://doi.org/10.1038/s41531-017-0019-z>
99. Cadegiani FA. Repurposing existing drugs for COVID-19: an endocrinology perspective. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):149. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00626-0>
100. Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Goren A. Early Antiandrogen Therapy With Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses, and Time-to-Remission in Males With COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Interventional Trial (EAT-DUTA AndroCoV Trial – Biochemical). *Cureus.* 2021;3(1):18. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13047>

101. McCoy J, Cadegiani FA, Wambier CG, et al. 5-alpha-reductase inhibitors are associated with reduced frequency of COVID-19 symptoms in males with androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):243-246. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17021>.
102. Lazzeri M, Duga S, Azzolini E, et al. Humanitas COVID-19 Task Force, The Humanitas Gavazzeni COVID-19 Task Force. Impact of chronic exposure to 5-alpha reductase inhibitors on the risk of hospitalization for COVID-19: a case-control study in male population from two COVID-19 regional centers of Lombardy, Italy. *Minerva Urol Nephrol.* 2022;74(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.20.04081-3>
103. Tauchen J, Jurášek M, Huml L, Rimpelová S. Medicinal Use of Testosterone and Related Steroids Revisited. *Molecules.* 2021;26(4):1032. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26041032>
104. Gorczyca D, Kwiatkowska D. Duality nature of Selective Androgen Receptor Modulators and Specific Steroids Substance. *Disaster Emerg Med J.* 2019;4(2):60-62. doi: <https://doi.org/10.5603/DEMJ.2019.0012>

Рукопись получена: 11.07.2022. Одобрена к публикации: 04.09.2022. Опубликовано online: 31.12.2022

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

Хамадянова Аида Ульфатовна [Aida U. Hamadyanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-195X>; SPIN-код: 4425-5371; e-mail: sagidullin12@bk.ru

Гайфуллина Энже Ильнуровна [Enzhe I. Gaifullina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8719-608X>; SPIN-код: 5232-0354; e-mail: enzhegaifullina@mail.ru

Каландин Дмитрий Андреевич [Dmitriy A. Kalandin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7733-9772>; SPIN-код: 7153-8561; e-mail: dm.keni@yandex.ru

Хамидуллина Радмила Рафитовна [Radmila R. Khamudillina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0345-3489>; SPIN-код: 7327-4655; e-mail: khamidullina_radmila@mail.ru

Халитова Ильсина Фаргатовна [Ilsina F. Khalitova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3501-7756>; SPIN-код: 6339-3531; e-mail: ilsina.khalitova@yandex.ru

Фаизов Радмир Мидхатович [Radmir M. Faizov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3275-5013>; SPIN-код: 6447-2557; e-mail: fradmir177@gmail.com

Камалетдинова Нелли Олеговна [Nelli O. Kamaletdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7440-3943>; SPIN-код: 7394-6220; e-mail: nelli-kamaletdinova@mail.ru

Асланова Бикеханум Фикретдиновна [Bikekhanum F. Aslanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-2464>; SPIN-код: 8023-9633; e-mail: bikesha99@gmail.com

Накиева Аделина Гарифовна [Adelina G. Nakieva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-8638>; SPIN-код: 7722-4354; e-mail: full-house8@yandex.ru

Бурангулова Лиана Эльвировна [Liana E. Burangulova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-781X>; SPIN-код: 6832-9521; e-mail: liandoklianchuk@gmail.com

Гайсина Гульназ Олеговна [Gulnaz O. Gaisina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-1382>; SPIN-код: 4522-5373; e-mail: alyssiya18pennywise@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Хамадянова А.У., Кузнецов К.О., Гайфуллина Э.И., Каландин Д.А., Хамидуллина Р.Р., Халитова И.Ф., Фаизов Р.М., Камалетдинова Н.О., Асланова Б.Ф., Накиева А.Г., Бурангулова Л.Э., Гайсина Г.О. Андрогены и болезнь Паркинсона: роль у человека и в эксперименте // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 146-156. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13148>

TO CITE THIS ARTICLE:

Hamadyanova AU, Kuznetsov KO, Gaifullina EI, Kalandin DA, Khamidullina RR, Khalitova IF, Faizov RM, Kamaletdinova NO, Aslanova BF, Nakieva AG, Burangulova LE, Gaisina GO. Androgens and Parkinson's disease: the role in humans and in experiment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(6):146-156. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13148>

РОЛЬ ЭСТРИОЛА В ЛЕЧЕНИИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

© Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский медицинский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Исследования последних десятилетий показывают неуклонный рост средней продолжительности жизни человека, и женщины в частности. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует к 2030 г. четырехкратное увеличение численности женщин старше 70 лет, при этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода. Климактерий является физиологическим состоянием в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходят постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов. Генитоуринарный синдром встречается у каждой третьей женщины в этом периоде. Эстриол — основной эстроген, который таргетно решает проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью: диспареунии, сухости и зуда во влагалище и нижних отделах мочевого тракта, нарушения мочеиспускания, умеренного недержания мочи, а также рецидивирующего вульвовагинита и цистита. Вульвовагинальная дистрофия у женщин старшей возрастной группы — это мультидисциплинарная проблема на стыке гинекологии, урологии и дерматологии, которая может и должна быть решена для предотвращения более тяжелой гинекологической и урологической патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эстриол; вульвовагинальная атрофия; генитоуринарный синдром; постменопауза; недержание мочи.

THE ROLE OF ESTRIOL IN THE TREATMENT OF ATROPHY OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE LOWER GENITOURINARY TRACT IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{1*}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Studies of recent decades show a steady increase in the average life expectancy of a person, and women in particular. The World Health Organization predicts a four-fold increase in the number of women over 70 by 2030, and many of them over the age of 45 may face menopausal problems. Menopause is a physiological state in a woman's life, during which, against the background of age-related changes, there is a gradual decrease and shutdown of ovarian function and the cessation of estrogen production. Genitourinary syndrome occurs in every third woman in this period. Estriol is the main estrogen that specifically addresses problems associated with estrogen deficiency: dyspareunia, dryness and itching in the vagina and lower genitourinary tract, urinary incontinence, moderate urinary incontinence, and recurrent vulvovaginitis and cystitis. Vulvovaginal dystrophy in women of the older age group is a multidisciplinary problem at the intersection of gynecology, urology and dermatology, which can and should be solved to prevent more severe gynecological and urological pathologies.

KEYWORDS: estriol; vulvo-vaginal atrophy; genitourinary syndrome; postmenopause; urinary incontinence.

Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни, а следовательно, и ростом популяции пожилых людей. В России количество женщин перименопаузального возраста составляет более 21 млн [1].

Согласно мировым статистическим данным, средний возраст наступления менопаузы у женщин во всем мире составляет 48,8 года с колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания, в РФ он колеблется от 49 до 51 года [2–4]. К 2030 г., по демографическим прогнозам, более 1,2 млрд женщин вступят в период менопаузы [2].

Климактерический период — физиологический период, в течение которого на фоне возрастного снижения

и последующего «угасания» функции яичников происходит биологическая трансформация различных функций женского организма, изменяется работа отдельных структур центральной нервной системы, активность вегетативной нервной системы, повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в значительной мере обусловленных снижением сосудистой эластичности [1].

В настоящее время медицинская общественность проявляет все больший интерес к актуальному междисциплинарному направлению — anti-age медицине (медицине «антистарения»), целями которой являются индивидуализация выявления инволюционных изменений организма и комплексный междисциплинарный подход при их коррекции.

Симптомы генитоуринарной атрофии, согласно мировой статистике, есть у 50% женщин в возрасте 55–80 лет, но только 11% из них будут говорить о ней как о жалобе и проблеме [3], согласно данным по европейской популяции, один и более симптомов вульвовагинальной атрофии (ВВА) имеют до 57,5% пациентов и не получают при этом никакого, в т.ч. патогенетического, лечения [4]. Интенсивность симптомов ВВА имеет прямую корреляцию со снижением качества жизни женщины в мено- и постменопаузе [5].

Не стоит забывать, что гипоэстрогенные состояния на уровне гениталий, в том числе связанные с гипоталамической аменореей или первичной недостаточностью яичников и с явлениями симптоматической ВВА, могут возникнуть у женщин любого возраста [6]. Факторами риска ВВА принято считать: менопаузу, двустороннюю овариэктомию, преждевременную недостаточность яичников, курение, злоупотребление алкоголем, половое воздержание и снижение половой активности, отсутствие родов через естественные родовые пути, другие причины низкого уровня эстрогена (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея), лечение онкологических заболеваний, включая лучевую терапию органов малого таза, химиотерапию и гормональную терапию [7]. Вульвовагинальные симптомы в менопаузе могут быть следующего генеза: инфекционного, воспалительного, психологического (и быть продолжением проблемы в репродуктивном периоде), как правило, это 2 причины и более. Поэтому клиницисту необходим тщательный сбор анамнеза для верификации причины жалоб и разработки индивидуального подхода к лечению конкретной причины.

С какими же жалобами может прийти пациентка на прием к гинекологу в постменопаузе, помимо «приливов»? Как правило, женщина будет предъявлять жалобы на сухость и зуд во влагалище, боль при половых актах, учащенное болезненное мочеиспускание, частые обострения хронического цистита, недержание мочи при позыве. На первый взгляд может показаться, что это проблема урологическая, но все-таки следует помнить: происходит модификация скелетной мускулатуры мышц тазового дна, и следовательно, основной причиной урогенитальных проблем будет несостоятельность мышц тазового дна на фоне эстрогенного дефицита [8, 9]. Как мы видим, проблема ВВА при генитоуринарном синдроме у женщин старшей возрастной группы мультидисциплинарная.

Диагноз основывается на базе индивидуального консультирования. Иногда пациентка точно и четко описывает симптомы ВВА, но часто возможно диагностировать эту патологию путем сбора разнообразных жалоб, которые в первую очередь свидетельствуют о снижении качества жизни женщины [10]. В Европе существует опросник вагинального старения (DIVA) — это структурированная шкала для опроса, предназначенная для оценки состояния здоровья влагалища в рамках повседневной жизни женщин, которое отражает эмоциональный комфорт, сексуальную функцию, самооценку и удовлетворение [11]. В РФ такой опросник пока не получил валидации русскоязычной версии.

Идеальная профилактика ВВА у женщин старшей возрастной группы — это поддержание достаточного уровня эстрогенов в пременопаузальном возрасте, этого воз-

можно достичь только в рамках персонализированного консультирования [3]. В реальной клинической практике, к сожалению, мы это видим крайне редко, и речь идет уже о необходимости не превентивной, а терапевтической медицины. По данным статистики, лечение как в рамках менопаузальной гормональной терапии (МГТ), так и местными эстрогенами начинается крайне поздно (когда клиническая картина уже наиболее яркая) [4]. Нужно отметить, что и сами женщины не считают нужным сказать о жалобах, которые они называют следующим образом: «у всех так», «мне стыдно, я смущаюсь», «старею, не молодею». Генитоуринарный синдром в мено- и постменопаузе остается крайне недооцененной проблемой женщин старшей возрастной группы [12].

Согласно клиническим рекомендациям Международного общества по менопаузе (2020), выбор терапии зависит от тяжести симптомов, эффективности и безопасности лечения для конкретного пациента и его потребностей. Негормональные методы лечения, доступные без рецепта, способствуют облегчению для большинства женщин при легком течении ВВА в менопаузе. Низкие дозы вагинальных эстрогенов, вагинального дегидроэпиандростерона (ДГА)*, системная терапия эстрогенами и оспемифеном* являются эффективными методами лечения умеренного и тяжелого течения ВВА в менопаузе. При введении низких доз вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена прием гестагена не показан. В настоящее время недостаточно данных для подтверждения безопасности вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена у женщин с ВВА в менопаузе и раком молочной железы (необходима консультация онколога) [13]. Согласно европейскому протоколу (2020), золотым стандартом лечения ВВА в менопаузе является эстрогенсодержащая терапия, использование которой рекомендуется при умеренных и тяжелых степенях ВВА в менопаузе, которые не купируются негормональными методами. Можно использовать в сочетании с негормональными методами лечения [12].

При этом, согласно протоколу использования локальных форм эстрогенов для лечения постменопаузальной ВВА (EMAS, 2021), самые низкие задокументированные дозы с доказанной эффективностью — это эстриол 30 мкг (0,03 мг) и эстрадиол 4 мкг (0,04 мг) при введении 2 раза в неделю. Абсорбция зависит от дозы, а для продуктов с эстриолом отсутствует преобразование в более мощные эстрогены, такие как эстрадиол или эстрон [44]. Эффективность локальных форм эстриола дозозависима. EMAS clinical guide (2021) ссылается на исследование Griesser H., 2012: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности суппозиторий, содержащих 0,2 мг и 0,03 мг эстриола, где большее улучшение наблюдалось при дозе 0,2 мг эстриола [45]. В исследованиях изучались суточные дозы локальных форм эстриола от 0,5 до 1 мг. Также EMAS (2021) ссылается на систематический обзор C. Rueda, где были показаны эффективность и безопасность эстриола для лечения ВВА у женщин в постменопаузе [46]. Используемые суточные дозы эстриола в метаанализе Cardozo L.D. составили от 0,5 до 3,5 мг. В Кохрейновском обзоре (2016) при ВВА были включены суточные дозы от 0,5 мг до 1 мг [47].

* Не зарегистрирован в РФ.

Таблица 1. Классификация доз эстриола, зарегистрированных в РФ

	Ультранизкая доза	Низкая	Стандартная	Высокая
	0,03 мг	0,2 мг	0,5 мг	1–5 мг*
Препарат	Гинофлор	Триожиналь	Овестин	
Состав	Эстриол 0,03 мг+лиофилизат Lactobacillus acidophilus (50 мг)	Эстриол 0,2 мг+прогестерон 2 мг+лиофилизированная культура лактобактерий L. casei rhamnosus Doderleini	Эстриол 0,5 мг	

*Не зарегистрирован в РФ. Используется при лечении пролапса тазовых органов и недержания мочи.

Учитывая разнообразие доз эстриола, используемых в препаратах, нами была разработана классификация доз эстриола, зарегистрированных в РФ, по аналогии с системными формами эстрогенов, представленная в табл. 1.

Согласно российскому протоколу (2020), рекомендуемым методом лечения следует считать при отсутствии противопоказаний локальную гормональную терапию:

- эстриол, 1 мг/г (крем вагинальный). Интравагинально, по 1 дозе (0,5 мг) ежедневно перед сном в течение 2 нед (максимально до 4 нед), затем постепенное снижение дозы до 2 введений в неделю (поддерживающая терапия);
- эстриол, 0,5 мг (один суппозиторий в сутки в течение первых 2 нед (максимально до 4 нед) с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. 1 суппозиторий 2 раза в неделю)). Длительность лечебного курса составляет в среднем 2–4 нед, после чего назначают поддерживающую дозу 1–2 раза в неделю на постоянной основе.

Протокол подчеркивает, что симптомы часто возвращаются после прекращения лечения [14].

В 2021 г. был проведен анализ 29 рандомизированных клинических исследований с включением более 8 тыс. пациенток для сравнения нескольких методов лечения (негормональных и гормональных), результатами которого стали следующие выводы:

- лазерная терапия оказала отличный эффект при сухости влагалища, диспареунии, недержании мочи, увеличении парабазальных клеток;
- локальный эстроген также оказывал значительное влияние на эти аспекты, хотя его действие было хуже, чем при лазерной терапии;
- лазерная терапия с последующим введением вагинального эстрогена дает лучшие клинические результаты по большинству аспектов. Кроме того, они несут относительно низкий риск развития нежелательных явлений;
- терапия оспемифеном** превосходила лазерную и вагинальную терапию эстрогенами в улучшении сексуальной функции, однако она создает высокий риск развития побочных эффектов и гиперплазии

** Оспемифен (торговые марки Osphena и Senshio производства Shionogi) является селективным модулятором рецепторов эстрогена (SERM), действующим аналогично эстрогену на эпителий влагалища, увеличивая толщину стенки влагалища, что, в свою очередь, уменьшает боль, связанную с диспареунией. Препарат был одобрен FDA в феврале 2013 г. и Европейской комиссией по маркетингу в ЕС в январе 2015 г. Не зарегистрирован в РФ.

эндометрия. Увлажняющий крем/лубрикант был эффективен при диспареунии [15, 16].

Следует подчеркнуть, что 2/3 женщин с жалобами на ВВА в менопаузе не довольны и не удовлетворены лечением [4]. Как правило, женщины применяют негормональные непатогенетические методы лечения: различные смазки, средства на основе гиалуроновой кислоты и т.д. Женщины, применяющие МГТ, также попали в эту статистическую группу. Согласно клиническому протоколу 2016 г. (Международное общество по менопаузе (IMS)), применение системной МГТ не предотвращает развитие недержания мочи и не имеет преимуществ перед низкодозированными топическими препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (уровень доказательности В), лечение следует начинать рано, прежде чем произошли необратимые атрофические изменения, его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ (уровень доказательности В) [17].

Большинство авторов и все клинические протоколы по ведению пациенток с ВВА в мено- и постменопаузе рекомендуют патогенетическое лечение — применение эстрогенсодержащей терапии таргетно, т.е. интравагинально. Почему эстриол, а не другие эстрогены?

Еще с 1990-х гг. было показано, что эстриол, применяемый вагинально:

- не оказывает системного эффекта;
- не оказывает пролиферирующего эффекта на эндометрий;
- не повышает уровень эстрогенов в сыворотке крови;
- за счет микронизированной формы обеспечивает максимальную всасываемость молекулы [18, 24];
- оказывает селективное действие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру;
- имеет короткий период действия (1–4 ч) [23];
- имеет модификации вагинальной флоры [25];
- стимулирует пролиферацию и созревание вагинального эпителия, способствует высвобождению гликогена, низкому рН влагалища [25].

ВОЗ призывает по возможности переходить на биоидентичные (молекулярно идентичные эндогенным гормонам, вырабатываемым женским организмом) гормональные субстанции у женщин в менопаузе, стремясь к максимальной эффективности и, главное, — безопасности [19].

Нанотехнологии являются междисциплинарной научной областью, которая в настоящее время претерпевает большое развитие. Нанонизированные и микронизированные формы лекарственных средств позволяют

улучшить биодоступность, растворимость и стабильность препаратов. Основной областью применения нанотехнологий в медицине является разработка микро- и наночастиц (МЧ, НЧ), содержащих биоактивные молекулы или контрастные вещества, для различных биомедицинских применений. Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых биологических активных молекул или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм: микронизированных, нанонизированных, в виде МЧ, НЧ или «тройных» частиц, предназначенных для различного локального введения. По этим причинам микронизация трудно растворимых препаратов является наиболее подходящим решением. Микронизированные препараты могут входить в состав таблеток, спреев, мазей, кремов. Такие препараты используются для лечения широкого спектра заболеваний (в кардиологии, пульмонологии, гинекологии) [20–22]. Микронизация эстриола позволяет не только решать вопросы на уровне тканей вульвы и влагалища, но и оказывать протективный эффект на нижние отделы мочевой системы. Интравагинальное введение улучшает урогенитальную атрофию и симптомы недержания мочи, что отмечено при кольпоскопии и измерении уретрального давления [25]. Исследование 206 женщин в постменопаузе, которые интравагинально вводили эстриол (начиная с 1 мг в день)*** и применяли реабилитацию тазового дна, показало облегчение симптомов урогенитального старения: улучшение результатов по данным кольпоскопии, достижение максимального уретрального давления, отмечены давление закрытия уретры и коэффициент передачи абдоминального давления на проксимальный отдел уретры [26]. Эстриол (0,5 мг через день***) был столь же эффективен, как эстрадиол*, вводимый через вагинальное кольцо, для облегчения симптомов недержания мочи [27]. Положительный эффект при урологической патологии отмечен в клинических рекомендациях 2020 г.: «Рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи проводить пациенткам постменопаузального возраста с недержанием мочи вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения), при наличии симптомов вульвовагинальной атрофии» [9].

За счет каких же еще механизмов мы видим протективный таргетный эффект эстриола? Матричные металлопротеазы (ММП-2 и -9) и катепсины ответственны за разрушение коллагена у женщин в постменопаузе. Увеличение дисфункции фибробластов — одна из важнейших причин влагалищной атрофии, и терапия местным эстрогеном направлена на восстановление выработки коллагена и подавление экспрессии ММП (к сожалению, не влияет на стрессовое недержание мочи). При сравнении различных схем лечения (ДГА*, предшественниками эстрогена, тестостероном*, местным эстрогеном) было выявлено, что более высокая плотность коллагена наблюдалась именно на фоне терапии местными эстрогенами [33]. Следует помнить, что у женщин с выпадением влагалища происходят

замена коллагена I типа на коллаген III типа, редифференцировка гладких мышц в миофибробласты и мышечные архитектурные изменения наблюдались в передней стенке влагалища. Потеря коллагена связана как с гипоэстрогенией, так и с генетическими факторами [34, 35].

Референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного лекарственного препарата. В качестве референтного лекарственного препарата для медицинского применения обычно используется оригинальный лекарственный препарат. Следует подчеркнуть, что все положительные эффекты, описанные выше, касаются в полной мере оригинального препарата с микронизированным эстриолом. Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) — лекарственный препарат для медицинского применения, который имеет эквивалентный референтному лекарственному препарату качественный состав и количественный состав действующих веществ в эквивалентной лекарственной форме, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которых соответствующему референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями. Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющих эквивалентные ему:

- качественный и количественный состав действующих веществ;
- состав вспомогательных веществ;
- лекарственную форму;
- способ введения [28].

Согласно Информационному письму специалистам здравоохранения от 01.06.2022 г., опираясь на государственный документ (Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360)), «в обновленный (дополненный) Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов вошли нижеперечисленные лекарственные препараты, не являющиеся взаимозаменяемыми референтному лекарственному препарату, эстриол, крем вагинальный, 1 мг/сут (Овестин); крем вагинальный Орниона, вагинальные суппозитории Овипол Клио, вагинальные суппозитории Эстрокад» [31]. Эти важные аспекты важно и нужно учитывать лечащему врачу для достижения максимальной эффективности в лечении и, конечно же, безопасности проводимой терапии.

Таким образом, механизм положительного влияния эстриола при интравагинальном использовании заключается в следующем:

- запускает процессы обновления клеток эпителия, способствуя физиологической десквамации клеток уретры, а главное, их естественной замене на новые;
- увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры;
- способствует созреванию эпителия, нормализации pH за счет активности собственной микрофлоры.

* Не зарегистрирован в РФ.

*** Режим дозирования, не зарегистрированный в РФ.

Одними из главных отличий и удобств применения вагинального эстриола являются:

- возможность назначения женщинам в возрасте старше 60 лет;
- отсутствие ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов, в зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с lubricантами;
- положительный частичный эффект таргетной гормонотерапии, в т.ч. при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии [29].

«Девизом» клинических рекомендаций NICE (2015) стала фраза «интравагинальный эстроген можно использовать столько, сколько нужно» [30].

Российский клинический протокол и международные клинические рекомендации подчеркивают, что если речь идет только о наличии ВВА у женщины в мено- и ранней постменопаузе, то системная МГТ не у всех и не всегда решит проблему, поэтому предпочтение отдается интравагинально вводимому эстриолу [4–5, 13, 29, 31].

Все больше появляется исследований по положительному влиянию андрогенов при ВВА у женщин в мено- и постменопаузе. Данные об андрогенном воздействии на эпителиальный слой противоречивы в рамках ВВА (т.к. рецепторы к андрогенам расположены на проксимальных концах нервных окончаний, присутствуют в эпителиальном слое и собственной пластинке, а также в мышечном слое). Недостаток тестостерона считается причиной уменьшения смазки влагалища и сексуальной дисфункции, однако изначально местное применение тестостерона привело к уменьшению кератинизации и увеличению муцификации. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить безопасность, дозозависимость данной терапии [35–38].

Также активно обсуждается применение интравагинального геля с ДГА* при ВВА, который связан с локальной ароматизацией андростендиона и тестостерона в эстрон (E1) и эстрадиол (E2). После менопаузы секреция эстрогена яичниками прекращается, а уровень его в сыворотке остается в биологически неактивных концентрациях, в результате чего ДГА становится единственным источником эстрогенов и андрогенов, превращенных в периферических тканях [35, 38–41]. В Российской Федерации ДГА зарегистрирован только в виде БАД.

Интравагинально вводимый эстриол при ВВА в мено- и постменопаузе соответствует основным четырем основополагающим принципам медицины: персонализации (врач и пациент выбирают удобную форму для каждого: крем или суппозитории), предикции (врач проговаривает с пациенткой факторы риска ВВА для усиления эффекта от терапии), превентивности (своевременное назначение местной терапии эстрогенами в необходимой дозе), партисипативности (индивидуальное консультирование и донесение мысли о длительности терапии — вовлекает пациентку в процесс терапии). Данные принципы также отражены в российских клинических рекомендациях:

- «Менопауза и климактерическое состояние у женщин»: рекомендуется назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС [29];
- «Недержание мочи»: рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи проводить пациенткам постменопаузального возраста вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения), при наличии симптомов ВВА [9];
- «Выпадение женских половых органов»: рекомендовано всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и атрофией слизистой влагалища использование локальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, повышения репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища [42];
- «Цистит у женщин»: пациентам с рецидивирующим (хроническим) циститом у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстрогензаместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов. По данным ВОЗ, в большинстве стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет колеблется от 27 до 32 лет. С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая «классические» проблемы: вазомоторную симптоматику, нарушения психологического здоровья, урогенитальные расстройства, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания. Эстриол, ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы, является одним из эффективных, приемлемых и безопасных методов терапии при различных гинекологических состояниях, связанных с эстрогенным дефицитом слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта в постменопаузе. Рандомизированные клинические исследования показали не только эффективность локальной эстрогенотерапии в лечении ВВА как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной МГТ, но, главное, — безопасность данного вида терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. 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.

* не зарегистрирован в РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии // *Акушерство и гинекология*. — 2019. — №9. — С. 165-172. [Andreeva EN, Sheremetyeva EV. Mental aspects and fat metabolic disturbance in menopause. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(9):165-172. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.165-172>
2. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котова Ю.В., и др. *Методические рекомендации «Профилактика преждевременного старения у женщин»*. М; 2018. [Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaia IuV, et al. *Metodicheskie rekomendatsii «Proflaktika prezhdvremennogo starenia u zhenshchin»*. Moscow: 2018. (In Russ.)].
3. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12(4):279-285. doi: <https://doi.org/10.1080/13697130902814751>
4. Panay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124(4):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013>
5. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
6. Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):508-516. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000380>
7. Vieira-Baptista P, Donders G, Margesson L, et al. Diagnosis and management of vulvodynia in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018;(108):84-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.003>
8. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric*. 2015;18(S1):18-22. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206>
9. Российское общество урологов. *Клинические рекомендации. Недержание мочи у взрослых*. М.: МЗ РФ; 2020. [Rossiiskoe obshchestvo urologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Nderzhanie mochi u vzroslykh*. Moscow: MZ RF; 2020. (In Russ.)].
10. Krychman M, Graham S, Bernick B, et al. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med*. 2017;14(3):425-433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
11. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. Day-to-day impact of vaginal aging questionnaire. *Menopause*. 2015;22(2):144-154. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000281>
12. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7586>
13. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
14. Аполихина И.А., Юренина С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — №12. — С. 4-8. [Apolikhina IA, Iureneva SV, Malyskhina DA. Genitourinary menopause syndrome: modern approaches to diagnosis and treatment // *Obstetrics and gynecology*. 2020;(12):4-8. (In Russ.)].
15. Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors – Systematic Review. *Maturitas*. 2021;143(9):47-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.010>
16. Li B, Duan H, Chang Y, Wang S. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: A Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol Res*. 2021;164(9):105360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105360>
17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
18. Punnonen R, Vilksa S, Grönroos M, Rauramo L. The vaginal absorption of oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980;2(4):321-326. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(80\)90034-1](https://doi.org/10.1016/0378-5122(80)90034-1)
19. Reed-Kane D. Natural hormone replacement therapy: What it is and what consumers really want. *Int J Pharmaceut Compounding*. 2001;5(5):332-335.
20. Khan IU, Serra CA, Anton N, et al. Microfluidic conceived Trojan microcarriers for oral delivery of nanoparticles. *Int J Pharm*. 2015;493(1-2):7-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.028>
21. Anton N, Jakhmola A, Vandamme TF. Trojan microparticles for drug delivery. *Pharmaceutics*. 2012;4(1):1-25. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010001>
22. Li X, Anton N, Ta TM, et al. Microencapsulation of nanoemulsions: novel Trojan particles for bioactive lipid molecule delivery. *Int J Nanomedicine*. 2011;(6):1313-1325. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S20353>
23. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний // *Медицинский Совет*. — 2017. — №2. — С. 8-13. [Prilepskaya VN, Nazarenko EG. Estriol in therapy of various gynecological diseases. *Medical Council*. 2017;(2):8-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-8-13>
24. Vooijs GP, Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):101-106. doi: [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02170-C](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02170-C)
25. Ali ES, Mangold C, Peiris AN. Estriol: emerging clinical benefits. *Menopause*. 2017;24(9):1081-1085. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000855>
26. Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):397-403. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1955-1>
27. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2000;107(8):1029-1034. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10408.x>
28. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 14.07.2022) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of Russian Federation 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 14.07.2022) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (In Russ.)].
29. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние женщины*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
30. Lumsden MA, Davies M, Sarri G. Diagnosis and Management of Menopause. *JAMA Intern Med*. 2016;176(8):1205. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2761>
31. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360). [Vzaimozameniaemye lekarstvennyye preparaty (p. 4 ch. 4 st. 3 Federal'nogo zakona ot 27.12.2019 № 475-FZ, p. 8 postanovleniia Pravitel'stva ot 05.09.2020 № 1360) (In Russ.)].
32. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509-522. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>
33. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017;24(4):452-461. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000768>
34. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sferra R, et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Histochem*. 2016;60(1):33-38. doi: <https://doi.org/10.4081/ejh.2016.2604>
35. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(7):821-835. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574752>
36. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, et al. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):558-571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>
37. Pessina MA, Hoyt RF, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology*. 2006;147(1):61-69. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-0870>

38. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5- α reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril*. 2003;79(4):925-931. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04923-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04923-3)
39. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-2412. doi: <https://doi.org/10.1111/jsm.13045>
40. Merritt P, Stangl B, Hirshman E, Verbalis J. Administration of dehydroepiandrosterone (DHEA) increases serum levels of androgens and estrogens but does not enhance short-term memory in post-menopausal women. *Brain Res*. 2012;(1483):54-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.015>
41. Labrie F, Martel C, Balsler J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(1):30-43. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181e195a6>
42. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Выпадение женских половых органов*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Vypadenie zhenskikh polovykh organov*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
43. Российское общество урологов. *Клинические рекомендации. Цистит у женщин*. М.: МЗ РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo urologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Tsistit u zhenshchin*. Moscow: MZ RF; 2021. (In Russ.)].
44. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide *Maturitas* 2021;148:55-61. Available from: <https://emas-online.org/emas-clinical-guides/>
45. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2mg and 0.03mg estriol. *Maturitas*. 2012;71(4):360-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.022>
46. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321-330. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
47. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [**Ekaterina V. Sheremetyeva**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочепоолового тракта в постменопаузе // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — 157-163. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13198>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):157-163. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13198>

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ. КАК ДОСТИЧЬ ЗДОРОВОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БАЛАНСА»

© Е.А. Трошина¹, Л.А. Суплотова², Т.Л. Каронова³, Ф.Х. Дзгоева^{1*}, О.В. Васюкова¹, О.В. Ремизов⁴, И.Б. Туаева⁵, Е.Л. Хадарцева⁵, Л.А. Руюткина⁶, З.Р. Гусова⁷, Е.В. Екушева⁸, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

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

⁴Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

⁵Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр, Беслан, Россия

⁶Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

⁷Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁸Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

30 сентября 2022 г. во Владикавказе состоялось заседание междисциплинарного экспертного совета «Профилактика и лечение ожирения. Как достичь здорового метаболического баланса». Для снижения социального и экономического бремени ожирения и его последствий в Российской Федерации необходимо внедрять социально значимые инициативы по профилактике ожирения и повышению его выявляемости, а также актуализировать современные подходы к лечению этого хронического заболевания с учетом его многофакторного патогенеза, коморбидного фона, риска развития осложнений и инвалидизации пациентов. По результатам проведенных в ходе экспертного совета научных докладов и дискуссии эксперты приняли решения по дальнейшему плану в рамках социально значимых инициатив по профилактике ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; коморбидность; профилактика; лечение; ВОЗ; сердечно-сосудистые заболевания; СД 2 типа.

RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL "PREVENTION AND TREATMENT OF OBESITY. HOW TO ACHIEVE A HEALTHY METABOLIC BALANCE"

© Ekaterina A. Troshina¹, Lyudmila A. Suplotova², Tatiana L. Karonova³, Fatima K. Dzgoeva^{1*}, Olga V. Vasyukova¹, Oleg V. Remizov⁴, Irma B. Tuaveva⁵, Elena L. Khadartseva⁵, Lyudmila A. Ruyatkina⁶, Zalina R. Gusova⁷, Evgeniya V. Ekusheva⁸, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

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

⁴North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

⁵North Caucasus Multidisciplinary Medical Center, Beslan, Russia

⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁸Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

On September 30, 2022, a meeting of the interdisciplinary expert council "Prevention and treatment of obesity. How to Achieve a Healthy Metabolic Balance. To reduce the social and economic burden of obesity and its consequences in the Russian Federation, it is necessary to introduce socially significant initiatives to prevent obesity and increase its detection rate, as well as to update modern approaches to the treatment of this chronic disease, taking into account its multifactorial pathogenesis, comorbidity, risk of complications and patient disability. Based on the results of the scientific reports and discussions held during the expert council, the experts made decisions on a further plan within the framework of socially significant initiatives for the prevention of obesity

KEYWORDS: obesity; comorbidity; prevention; treatment; WHO; cardiovascular disease; type 2 diabetes.

Проблема избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации приобрела масштабы пандемии. По последним данным, около 65% трудоспособного населения страны имеют лишний вес, включая ожирение разной степени выраженности. Отмечаются также высокие темпы

роста ожирения и избыточного веса у детей и подростков. Социальная значимость данной проблемы определяется угрозой дезадаптации, инвалидизации пациентов молодого и среднего возраста и снижением продолжительности жизни в связи с частым развитием сопутствующих

заболеваний, влиянием ожирения на метаболическое и ментальное здоровье современного человека.

Доказано, что ожирение является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных (в том числе инсульта) заболеваний, инсульта, сахарного диабета 2 типа и других заболеваний, многие из которых известны как «болезни старения цивилизации». По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 44% случаев развития сахарного диабета, 23% случаев ишемической болезни сердца и 80% случаев ряда онкологических заболеваний обусловлены избыточной массой тела и ожирением. Предшествующие сердечно-сосудистые события, а также хроническое системное воспаление, возникающее и персистирующее на фоне избытка жировой ткани, лежат в основе патологических изменений головного мозга. Так, последние данные системных обзоров и метаанализов показали, что риск возникновения ишемического инсульта и деменции у пациентов с ожирением увеличивается более чем в 2 раза. В целом ожирение значительно влияет на качество жизни и уменьшает ее продолжительность в среднем на 3–5 лет при небольшом избытке веса и до 15 лет при выраженном ожирении.

В современном обществе массовый характер приобрели аддиктивные нарушения, в том числе связанные с нарушением пищевого поведения. Данные нарушения отличаются устойчивыми тенденциями к росту и представляют собой серьезную медицинскую, социальную, педагогическую и психологическую проблему. В связи с чем ВОЗ предлагает объединить и усилить меры по охране ментального здоровья как неотъемлемого компонента здоровья, качества жизни и благополучия человека. При этом ВОЗ отмечает, что ожирение является высококоморбидным заболеванием, ассоциированным с высокой частотой развития когнитивных нарушений, включая деменцию.

Для снижения социального и экономического бремени ожирения и его последствий в Российской Федерации необходимо внедрять социально значимые инициативы по профилактике ожирения и повышению его выявляемости, а также актуализировать современные подходы к лечению этого хронического заболевания с учетом его многофакторного патогенеза, коморбидного фона, риска развития осложнений и инвалидизации.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссии экспертного совета было признано нижеследующее.

1. Ожирение представляет собой хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним серьезные сопутствующие заболевания. Основная цель лечения ожирения состоит в снижении риска развития осложнений, коморбидной патологии, сопутствующих заболеваний, повышении качества жизни и обеспечении положительного прогноза.
2. Исключительно важным представляется официальное признание ожирения социально значимым заболеванием в связи с высокими темпами роста и представленности в популяции, в том числе среди детей и подростков, неблагоприятным влиянием на все

системы человека и ростом социально-экономического бремени для общества в целом.

3. Без снижения массы тела пациента невозможно эффективно влиять на состояние инсулинорезистентности (ИР) — ключевое звено патогенеза большинства коморбидных состояний, ассоциированных с ожирением.
4. Врачебная тактика должна выстраиваться с учетом наличия у пациента ожирения или избыточной массы тела. При этом врач первичного звена, вне зависимости от специальности, должен быть осведомлен о принципах профилактики ожирения и рекомендовать мероприятия по снижению массы тела и восстановлению метаболического здоровья, а также незамедлительно маршрутизировать пациента с ожирением к профильным специалистам при наличии показаний
5. Необходимо разработать профилактические мероприятия для предотвращения развития у пациентов ожирения и ассоциированных с ним осложнений и коморбидных состояний еще на этапе избыточного веса, используя современные подходы, включая психологическую поддержку, диетические рекомендации и логические методы фармакотерапии.
6. Принимая во внимание высокий риск развития коморбидных состояний и заболеваний у лиц с ожирением и избыточной массой тела, лечебные мероприятия должны быть инициированы у всех пациентов с ИМТ > 25 кг/м². Также необходимо установить кратность и внедрить в клиническую практику регулярный контроль за антропометрическими параметрами и показателями углеводного и липидного обменов у этой категории пациентов.
7. Алгоритм ведения пациента с избыточным весом должен быть персонифицирован, при этом комплекс диагностических мероприятий по выявлению метаболических нарушений и риска развития осложнений должен включать оценку не только параметров углеводного, липидного обмена, определение уровня витамина D, но и антропометрических показателей с обязательным измерением окружности талии, поскольку окружность талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин является фактором увеличенного риска преждевременной смерти и развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических заболеваний, сахарного диабета и др.
8. Принимая во внимание рецидивирующий характер ожирения и значительный вклад аддиктивных расстройств в его патогенез, основная задача при ведении пациентов с этим заболеванием состоит в изменении привычек питания пациента и формировании рационального паттерна пищевого поведения.
9. Своевременный старт фармакотерапии, независимо от эффективности мероприятий по модификации образа жизни, значительно способствует повышению эффективности лечения ожирения и комплаентности пациента. Это особенно важно в случае длительного анамнеза заболевания и предшествующих неоднократных неудачных попыток коррекции веса тела. Фармакотерапию пациентам с ожирением может назначать не только эндокринолог, но и врач любой другой специальности.

10. Направление пациента к эндокринологу является обязательным при подозрении на наличие симптоматического (вторичного) ожирения
11. При отсутствии компенсации метаболических нарушений только за счет снижения веса тела пациентам рекомендовано назначение лекарственных средств, позволяющих таргетно воздействовать на оба патофизиологических механизма нарушения углеводного и других обменов: массу тела и ИР.
12. Выбор стартовой медикаментозной терапии должен быть персонализирован и сделан с учетом вероятных побочных эффектов, влияния на прогноз кардиометаболических и цереброваскулярных исходов, а также возможности ее использования в комбинации с другими лекарственными средствами, удобства и доступности проведения длительного курса лечения.
13. В Российской Федерации разработаны и зарегистрированы комбинированные лекарственные средства, обеспечивающие комплексное воздействие на формирование рационального пищевого поведения, коррекцию углеводного, липидного обменов и других компонентов патофизиологического механизма развития коморбидных состояний, ассоциированных с наличием избыточной массы тела. Наличие в арсенале врачей отечественных препаратов с доказанной эффективностью и производимых по технологии полного цикла – от субстанции до готовой лекарственной формы является залогом доступности и бесперебойности обеспечения пациентов с ожирением эффективными методами фармакологической терапии.
14. Пациентам с ожирением рекомендуются коррекция и поддержание нормального уровня показателей углеводного и липидного обмена, кальция и витамина D по утвержденным в Клинических рекомендациях схемам с применением зарегистрированных лекарственных средств. Так, для восполнения дефицита витамина D предпочтение следует отдавать водным препаратам витамина D, содержащим в своем составе готовые мицеллы.
15. Пациенты с ожирением, имеющие показания к бариатрическим операциям и отсутствие противопоказаний к их проведению, должны быть направлены лечащим врачом на консультацию бариатрического хирурга.
По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий экспертным советом было принято решение.
 1. Поддержать инициативы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России о введении в стране «Всемирного дня борьбы с ожирением» и признании ожирения социально значимым заболеванием.
 2. Актуализировать Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и сопутствующих коморбидных заболеваний», включить современную информацию о патогенезе метаболических заболеваний во взаимосвязи с избыточной массой тела и ожирением.
 3. Актуализировать клинические рекомендации «Ожирение у взрослых».
 4. С учетом влияния ожирения на развитие, течение и хронизацию коморбидной патологии необходимо добавить в клинические рекомендации раздел, рассматривающий значимое влияние ожирения на ментальное здоровье пациентов.
 5. Разработать и внедрить в клиническую практику врачей различных специальностей адаптированные к применению алгоритмы профилактики ожирения, в том числе с использованием методов немедикаментозной и фармакологической терапии.
 6. Подготовленные вышеуказанные дополнения с фокусом на актуализацию лечебно-диагностических, реабилитационных и профилактических мероприятий по отношению к пациентам с ожирением и избыточной массой тела должны быть широко внедрены в клиническую практику всех врачей амбулаторно-поликлинического звена.
 7. Назначить проведение очередного совещания рабочей группы экспертов, направленного на обсуждение проекта междисциплинарных клинических рекомендаций, на декабрь 2022 г.
Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников Экспертного Совета 30.09.2022 г.

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

Благодарности. Выражается благодарность Ванатовой Ольге Владимировне, Исаевой Умулкулсум Солтановне, Темирдашевой Наталье Михайловне, Барахоевой Розе Махмутовне, Славичко Елене Семеновне, Камалову Камалу Гаджиевичу, Шихалиевой Инне Николаевне, Бабковой Наталье Валериевне.

Рукопись получена: 07.12.2022. Одобрена к публикации: 09.12.2022. Опубликовано online: 31.12.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дзгоева Фатима Хаджимуратовна**, к.м.н. [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

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

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: dr.suplotova@yahoo.com

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; SPIN-код: 1895-7664; e-mail: larut@list.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; SPIN-код: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; SPIN-код: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

e-mail: parathyroid.enc@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875

Ремизов Олег Валерьевич, д.м.н. [Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>;

e-mail: oleg_remizov@mail.ru

Гусова Залина Руслановна, к.м.н., доцент [Zalina R. Gusova, M.D., Cand.Sc.(Med), Assis.Prof. (Docent)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2516-2570>; eLibrary SPIN: 72955053; e-mail: docgzr@yandex.ru

Туаева Ирма Борисовна, к.м.н., доцент [Irma B. Tuaeva, Ph.D. in Medicine, Associate professor]; SPIN-код: 6459-2763

e-mail: tuaevai@mail.ru

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., профессор [Ekusheva E.V., MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; SPIN-код: 8828-0015; e-mail: ekushevaev@mail.ru

Хадарцева Елена Леонидовна [Elena L. Hadarceva]; e-mail: elena.khadartseva@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина ЕА., Суплотова Л.А., Каронова Т.Л., Дзгоева Ф.Х., Васюкова О.В., Ремизов О.В., Туаева И.Б., Хадарцева Е.Л., Руюткина Л.А., Гусова З.Р., Екушева Е.В., Мокрышева Н.Г. Резолюция по итогам междисциплинарного экспертного совета «Профилактика и лечение ожирения. Как достичь здорового метаболического баланса» // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 164-167. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13211>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Suplotova LA, Karonova TL, Dzgoeva FKh, Vasyukova OV, Remizov OV, Tuaeva IB, Khadartseva EL, Ruyatkina LA, Gusova ZR, Ekusheva EV, Mokrysheva NG. Resolution on the results of the interdisciplinary expert council "Prevention and treatment of obesity. How to Achieve a Healthy Metabolic Balance. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):164-167. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13211>

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ МАЙОРОВА АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА

1 января 2023 года на 59-м году жизни скоропостижно скончался заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ГНЦ-ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент Общероссийской Общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация», врач-эндокринолог и диабетолог, доктор медицинских наук, профессор Майоров Александр Юрьевич.

IN BLESSED MEMORY OF ALEXANDER Y. MAYOROV

On January 1, 2023, at the age of 59, the head of the Diabetes Prediction and Innovation Department of the Diabetes Institute of the State Scientific Center-FGBU «NMITs of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia, the president of the All-Russian Public Organization of the Disabled «Russian Diabetes Association» endocrinologist and diabetologist, doctor of medical sciences, died suddenly Professor Mayorov Alexander Yurievich.



1 января 2023 года наш коллектив безвременно покинул Майоров Александр Юрьевич. Мы потеряли замечательного друга и коллегу, талантливого врача-эндокринолога и диабетолога, прекрасного ученого, выдающегося общественного деятеля. Заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ГНЦ-ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, президент Общероссийской Общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация», доктор медицинских наук, профессор Майоров Александр Юрьевич (16 ноября 1964 г. – 01 января 2023 г.) скоропостижно скончался на 59-м году жизни.

Александр Юрьевич прожил яркую и профессионально насыщенную жизнь, всецело посвященную беззаветному служению медицинской науке и пациентам.

После окончания в 1987 г. с отличием Московского медицинского стоматологического института А.Ю. Майоров был зачислен в клиническую ординатуру

Всесоюзного эндокринологического центра Академии медицинских наук СССР (ныне — ГНЦ-ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), и с тех пор его трудовая деятельность неразрывно связана с этим центром. За ординатурой последовала очная аспирантура, защищены кандидатская и докторская диссертации. В 2009 г. А.Ю. Майоров возглавил отделение психосоциальной реабилитации и обучения больных сахарным диабетом, а с 2017 г. — отдел прогнозирования и инноваций диабета. В этом же году стал профессором кафедры «Диабетология и диетология» Института высшего и дополнительного профессионального образования «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. А.Ю. Майоров был не только прекрасным врачом, но и прирожденным педагогом. Недаром с его именем связывают важнейшую всероссийскую программу «терапевтического обучения» пациентов с сахарным диабетом, которая стартовала в 1989 г. в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», а с 2023 г. включена в Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом».

В 2019 г. А.Ю. Майоров вместе с коллегами стал лауреатом премии «Призвание» среди лучших врачей России «за создание нового направления в медицине — «Школы для больных диабетом»». Как глубокий и неординарный ученый, А.Ю. Майоров внес весомый вклад в изучение вопросов патогенеза сахарного диабета 2 типа. Ему удалось внедрить в России сложную технологию оценки чувствительности тканей к инсулину (клемп-метод), разработать методики оценки биоэквивалентности и фармакокинетики новых препаратов инсулина, стать лидером в испытании новых лекарственных препаратов в области диабетологии. На счету профессора Майорова А.Ю. более 240 научных публикаций, разнообразные структурированные программы обучения больных сахарным диабетом, десятки монографий, национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению сахарного диабета.

За самоотверженную и результативную профессиональную деятельность А.Ю. Майорову в составе коллектива в 2012 г. присвоено звание Лауреата Премии Правительства РФ за «создание и внедрение в практику

здравоохранения Российской Федерации системы современных технологий диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета».

Александр Юрьевич известен не только в нашей стране, но и за рубежом как лидер общественной пациентской организации «Российская диабетическая ассоциация» (РДА). С 2014 г. А.Ю. Майоров как руководитель РДА успешно отстаивал права и интересы пациентов с сахарным диабетом, представлял нашу страну во многих международных медицинских организациях, в том числе в составе правления Европейского региона Международной Диабетической Федерации (IDF Europe).

Руководство и коллектив «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, пациентское и экспертное сообщества выражают глубокие соболезнования по случаю тяжелой и невозможной утраты.

Память о докторе Александре Юрьевиче Майорове навсегда останется в наших сердцах, а также в сердцах миллионов граждан России, — настолько важной и значимой для многих была кипучая и чрезвычайно эффективная врачебная и научно-исследовательская деятельность этого необыкновенно умного, невероятно доброго и отзывчивого, душевного и прекрасного человека, отдавшего всего себя без остатка своим пациентам, служению во имя и на благо Отечества.

Редакция и читатели журнала «Проблемы эндокринологии» искренне приносят соболезнования родным, близким, коллегам и ученикам А.Ю.Майорова.

ЦИТИРОВАТЬ:

Светлой памяти Майорова Александра Юрьевича // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 168-169. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13227>

TO CITE THIS ARTICLE:

In Blessed Memory of Alexander Yurievich Mayorov. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):168-169. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13227>

