

TOM 69 N°2 2023
2023 VOL. 69 ISS. 2

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

SCOPUS,

Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й 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 16.03.2023 г.
Подписано в печать 30.04.2023 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

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

ПОДПИСКА:

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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 69, №2

Март-Апрель

2023

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)
БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)
БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)
БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.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)
КИСЕЛЕВА Т.П., д.м.н., проф. (Екатеринбург, 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)
МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, 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)
РОЖИНСКАЯ Л.Я., 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 – Councill of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Problems of Endocrinology

Vol. 69 Issue 2

March-April

2023

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepikina, 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)
BELTSEVICH D.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)
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)
FADEYEV V.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
KISELEVA T.P., MD, PhD, Prof. (Ekaterinburg, 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)
MORUGOVA T.V., MD, PhD, Prof. (Ufa, 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)
ROZHINSKAYA L.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)
SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)
SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)
SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)
SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
TYULPAKOV A.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
UGRYUMOV M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, UK)
VALEEVA F.V., MD, PhD, Prof. (Kazan, Russian Federation)
VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)
VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)
SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, Prof. (Minsk, Republic of Belarus)

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, Г.Ю. Старков ДИАГНОСТИКА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА	4	Grigoriev A.Y., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V., Starkov G.Y. DIAGNOSIS AND NEW TREATMENT OPTIONS FOR PITUITARY ADENOMAS
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
А.К. Ильющенко, Л.В. Мачехина, Е.Н. Дудинская ГИПОТИРЕОЗ И СТАРЕНИЕ: ПОИСК ПРОТЕКТИВНЫХ ФАКТОРОВ	11	Ilyushchenko A.K., Machekhina L.V., Dudinskaya E.N. HYPOTHYROIDISM AND AGING: THE SEARCH FOR PROTECTIVE FACTORS
М.С. Войтко, В.В. Климонтов, Т.И. Поспелова, Я.Ю. Шебуняева, О.Н. Фазуллина ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА	16	Voytko M.S., Klimontov V.V., Pospelova T.I., Shebunyaeva Y.Y., Fazullina O.N. ENDOCRINE DISORDERS AFTER COMBINED CHEMORADIOTHERAPY IN HODGKIN LYMPHOMA SURVIVORS
Е.О. Мамедова, Д.В. Лисина, Ж.Е. Белая РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: АДЕНОМА ГИПОФИЗА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ И/ИЛИ ПАРААНГЛИОМОЙ	24	Mamedova E.O., Lisina D.V., Belaya Z.E. RARE FORMS OF HEREDITARY ENDOCRINE NEOPLASIA: CO-EXISTENCE OF PITUITARY ADENOMA AND PHEOCHROMOCYTOMA/PARANGANGLIOMA
Л.К. Дзеранова, Л.И. Лепешкина, А.С. Шутова, М.А. Перепелова, Е.А. Пигарова, В.Н. Азизян, П.В. Акопян, Е.Г. Пржиялковская, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева АКРОМЕГАЛИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУГОУХОСТИ	31	Dzeranova L.K., Lepeshkina L.I., Shutova A.S., Perepelova M.A., Pigarova E.A., Azizyan V.N., Akopyan P.V., Przhialkovskaya E.G., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. ACROMEGALY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEARING LOSS
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
Л.Ю. Хамнуева, Л.С. Андреева ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 АЗИАТСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2	38	Khamnueva L.Y., Andreeva L.S. EFFICACY OF TREATMENT WITH GLUCAGON-LIKE PEPTIDE RECEPTOR AGONISTS-1 IN ASIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
А.В. Ватазин, Е.В. Паршина, Р.О. Кантария, В.А. Степанов, А.Б. Зулкарнаев ПАТТЕРН БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА	47	Vatazin A.V., Parshina E.V., Kantaria R.O., Stepanov V.A., Zulkarnaev A.B. PATTERN OF BIOCHEMICAL MARKERS OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: REAL-WORLD DATA
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Д.А. Хабибуллина, А.А. Колодкина, Т.В. Визеров, Н.А. Зубкова, О.Б. Безлепкина ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	58	Khabibullina D.A., Kolodkina A.A., Vizerov T.V., Zubkova N.A., Bezlepkin O.B. GONADOTROPIN-DEPENDENT PRECOCIOUS PUBERTY: GENETIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS
К.Д. Кокорева, И.С. Чугунов, В.П. Владимирова, Т.Е. Иванникова, В.П. Богданов, О.Б. Безлепкина ОСОБЕННОСТИ ОБОНЯНИЯ И РАЗМЕРЫ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ ПРИ СИНДРОМЕ КАЛЬМАНА	67	Kokoreva K.D., Chugunov I.S., Vladimirova V.P., Ivannikova T.E., Bogdanov V.P., Bezlepkin O.B. OLFACTORY FUNCTION AND OLFACTORY BULBS IN PATIENTS WITH KALLMANN SYNDROME
Н.А. Макрецкая, У.С. Нанзанова, И.Р. Хамаганова, Е.Р. Еремина, А.Н. Тюльпаков КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ P.R113C В ГЕНЕ AQP2	75	Makretskaya N.A., Nanzanova U.S., Hamaganova I.R., Eremina E.R., Tiulpakov A.N. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ARGININE VASOPRESSIN RESISTANCE, CAUSED BY A NEW HOMOZYGOUS MUTATION P.R113C IN AQP2
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
В.А. Филатова, Р.В. Роживанов, И.З. Бондаренко, В.А. Иоути, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МУЖЧИН ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ «ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ» ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН	80	Filatova V.A., Rozhivanov R.V., Bondarenko I.Z., Ioutsi V.A., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. FEATURES OF STEROIDOGENESIS AND ARTERIAL HYPERTENSION IN MEN IN DIFFERENT TYPES OF «PHYSIOLOGICAL» MALE HYPERANDROGENISM
Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, Е.В. Логинова РЕПЛИКАТИВНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ	92	Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Loginova E.V. REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL AGEING FEATURES AMONG FEMALES WITH PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY

ДИАГНОСТИКА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

© А.Ю. Григорьев^{1*}, В.Н. Азизян¹, О.В. Иващенко¹, Г.Ю. Старков²¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В настоящий момент лечение аденом гипофиза неразрывно связано с трансфеноидальным нейрохирургическим вмешательством. Современные технологии, применяемые в хирургии при данной гипофизарной патологии, такие как эндоскопия с применением угловой оптики, а также использование специализированного инструментария, герметизирующего и гемостатического материалов повышают эффективность хирургического лечения аденом гипофиза и снижают частоту развития интра- и послеоперационных осложнений. Развитие лучевых методов диагностики, таких как МРТ, позволяет с большей точностью выявить образование гипофиза, оценить его размеры, направление роста и степень инвазии окружающих тканей.

Авторы статьи подробно описали современную технику эндоскопического трансфеноидального удаления аденомы гипофиза. Каждый этап операции пошагово изложен с учетом различных анатомических особенностей и проиллюстрирован. Также в данной статье рассматриваются МР-характеристики аденом гипофиза: размер опухоли, направление ее роста, степень инвазии кавернозных синусов, компрессионный эффект на структуры хиазмально-селлярной области.

Применение современных методов диагностики и лечения в значительной степени повышает эффективность нейрохирургического вмешательства и позволяет снизить риски развития осложнений у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; эндоскопия; трансфеноидальный доступ; соматотропинома; кортикотропинома.

DIAGNOSIS AND NEW TREATMENT OPTIONS FOR PITUITARY ADENOMAS

© Andrey Yu. Grigoriev^{1*}, Vilen N. Azizyan¹, Oksana V. Ivashchenko¹, Grigorii Yu. Starkov²¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Currently, the treatment of pituitary adenomas is inextricably linked with transsphenoidal neurosurgical intervention. Modern technologies used in surgery for this pituitary pathology, such as endoscopy using angled optics, as well as the use of specialized instruments, sealing and hemostatic materials, increase the effectiveness of surgical treatment of pituitary adenomas and reduce the incidence of intra- and postoperative complications. The development of radiation methods of diagnostics, such as MRI, makes it possible to more accurately identify the formation of the pituitary gland, assess its size, direction of growth, and the degree of invasion of surrounding tissues. The authors of the article described in detail the modern technique of transsphenoidal removal of pituitary adenoma using an endoscope. Each stage of the operation is described step by step, taking into account various anatomical features and illustrated. This article discusses the MRI characteristics of pituitary adenomas: size of the tumor, the direction of its growth, the degree of invasion of the cavernous sinuses, the compression effect on the structures of the chiasmatal-sellar region. The use of treatment methods, knowledge of the features of MRI diagnostics described in this article greatly increase the effectiveness of the treatment of patients with pituitary adenomas and reduce the risk of complications after neurosurgical intervention in such patients.

KEYWORDS: pituitary adenoma; endoscopy; transsphenoidal approach; somatotropinoma; corticotropinoma.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день хирургия в значительной степени продвинулась в лечении аденом гипофиза благодаря применению эндоскопических технологий. Это произошло благодаря улучшенной визуализации зоны операции за счет введения эндоскопа высокого разрешения с широкоэкранный оптикой, позволяющей получать широкоугольное изображение интересующей области. Применение эндоскопов с угловой оптикой (30, 45 и 70 градусов) позволило нейрохирургам увидеть структуры, находящиеся «за углом», что при определенном наклоне

эндоскопа дает практически 180-градусный охват интересующей зоны (рис. 1, 2).

Тем не менее эндоскоп сам по себе является лишь визуализационным прибором, а для проведения самого нейрохирургического вмешательства необходим комплект специализированного инструментария.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Хирургическое лечение опухолей гипофиза включает три основных стадии, или этапа: назальный,



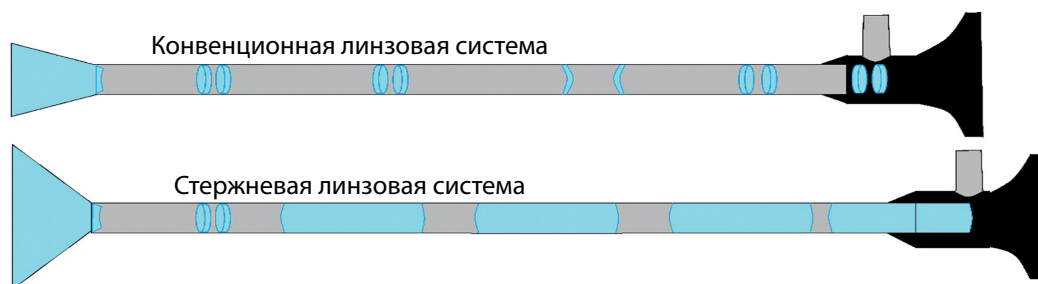


Рисунок 1. Эндоскопы с обычной и стержневой линзовой системой.

сфероидальный и селлярный. На каждой стадии хирургу необходимо пройти через те или иные структуры, применяя различные инструменты и оборудование. Если костные структуры выраженные и плотные, то хирургу приходится использовать высокоскоростной бор, которым можно высверлить отверстие нужного диаметра как в области входа в основную пазуху, так и в передней стенке турецкого седла для последующего осуществления хирургического удаления опухоли (рис. 3).

По завершении доступа к полости турецкого седла происходит рассечение твердой мозговой оболочки (ТМО) и оценка структуры опухоли гипофиза. Для этого применяются опухолевые кюретки, посредством которых происходит отделение опухоли от окружающих структур. При мягкой структуре аденомы происходит ее удаление опухолевыми кусачками и кюретками, при плотной структуре — дальнейшее вылушивание из окружающих тканей и затем удаление единым блоком или кускованием, если размер аденомы слишком большой.

«Темп удаления» опухолевой ткани зависит от ее консистенции. Кистозные опухоли удаляются быстро при помощи аспиратора. Большие студенистые или мягкие опухоли обычно «рождаются» под давлением после рассечения опухолевой капсулы и также легко удаляются аспиратором и тупыми кюретками и ложками. В случае плотных и тяжистых аденом, выраженной кровоточивости опухоли может потребоваться применение острых кюреток и опухолевых кусачек, а также вторая рука ас-

систента для одновременного захватывания опухоли, ее отсечения от стенок турецкого седла, а также одномоментной аспирации излившейся крови. При установке держателя для эндоскопа у хирурга освобождаются обе руки, что значительно облегчает манипуляции в полости седла. Однако это не всегда удобно, особенно когда работа ведется с использованием угловой оптики в полости кавернозного синуса или супраселлярно. После удаления опухоли и капсулы ткань отправляется на морфологическое исследование.

Этапность удаления опухолевой ткани заключается в следующем: удаление начинается с нижней части опухоли, затем латеральных ее частей и в конце производится удаление супраселлярного компонента (при наличии такового) (рис. 4).

При удалении супраселлярной части опухоли диафрагма может быстро опуститься в полость седла и закрыть фрагменты опухоли по периферии в образовавшихся карманах, особенно в задней части диафрагмы. При такой ситуации рекомендуется регулярно контролировать низведение диафрагмы во время удаления опухолевой ткани и произвести ревизию образовавшихся карманов на наличие остатков опухоли, приподняв купол диафрагмы загнутой ложкой.

При удалении латеральных участков опухоли необходимо соблюдать крайнюю осторожность, поскольку медиальная стенка кавернозного синуса очень тонка, и ее легко можно повредить.

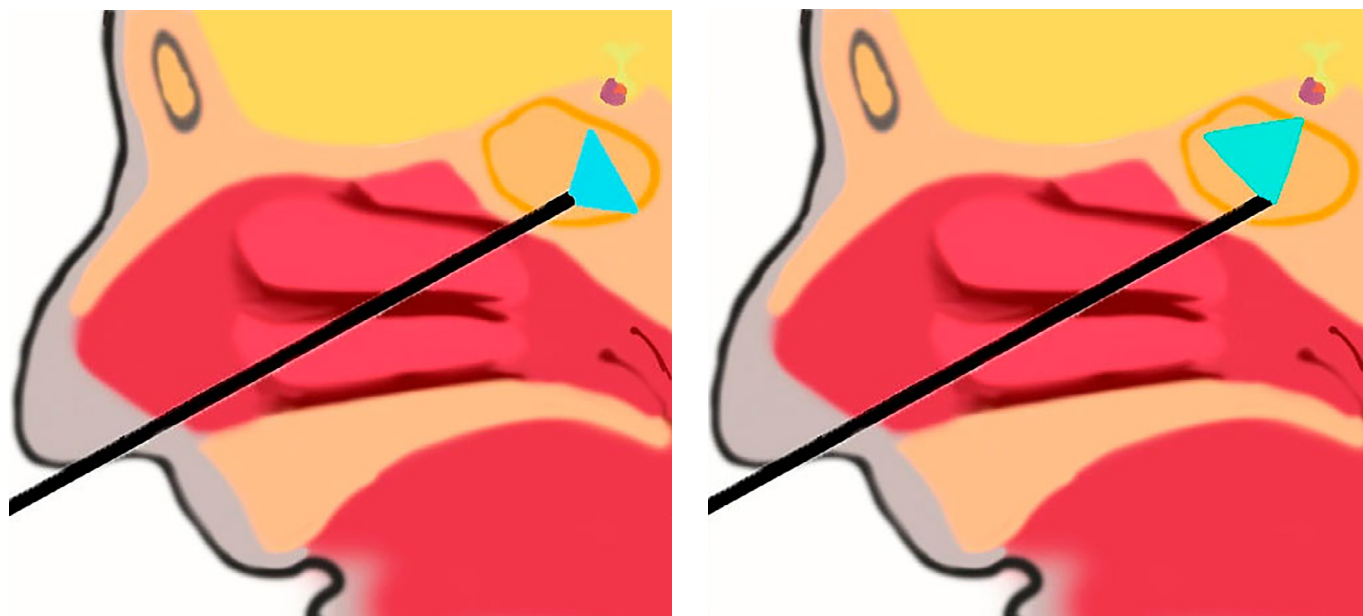


Рисунок 2. Угол видимости в прямой и угловой эндоскопы.

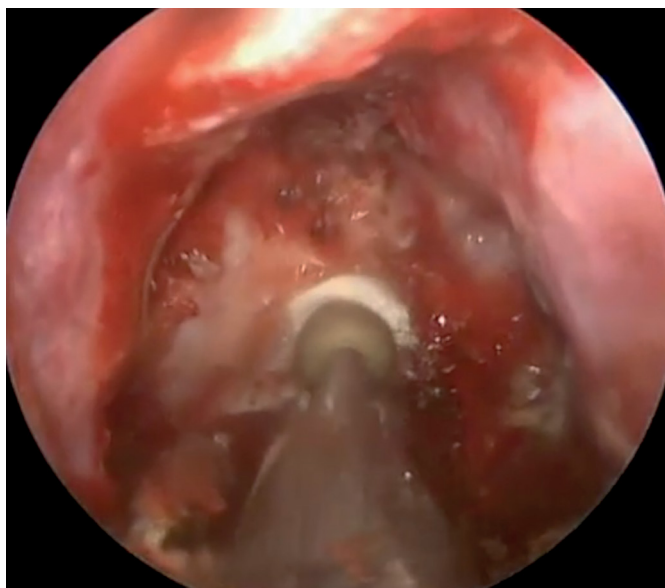


Рисунок 3. Фрагмент операции во время осуществления доступа через костные структуры основной пазухи.

Как было уже сказано выше, заключительным этапом удаляется супраселлярная часть опухоли. При этом используется тупая кюретка, поскольку арахноидальная оболочка зачастую бывает очень тонка и может развиваться ликворея даже при очень деликатных манипуляциях. Если диафрагма опускается неравномерно, карман с оставшейся там опухолью может располагаться позади опустившегося купола. В этой ситуации нужно деликатно приподнять диафрагму для визуализации оставшейся опухоли. После того, как опухоль удалена, 4 мм угловыми эндоскопами 30-, 45- и 70-градусными обследуются латеральные и супраселлярная области для выявления остаточной ткани, наличия ликвореи или дефектов твердой мозговой оболочки (ТМО) (рис. 2).

При развитии интраоперационной ликвореи желательнее идентифицировать интраселлярный дефект, через который истекает спинномозговая жидкость. Необходимо соблюдать чрезвычайную осторожность, чтобы не сделать



Рисунок 4. Процесс удаления опухоли из полости турецкого седла при помощи аспиратора (Т — твердая мозговая оболочка, О — опухоль, А — аспиратор).

его больше и не ухудшить ситуацию и, по возможности, прекратить хирургические манипуляции вокруг него. В зависимости от выраженности дефекта его можно заклеить кусочком клеящейся пластины Тахокомб, аутожиром, мышцей или фасцией (например, в тех случаях, когда дефект образовался в результате слишком высоко сделанного вертикального разреза) или уложить в полость седла аутокань и залить фибриновым клеем. После этого необходимо провести пластику дна турецкого седла, по возможности сшив края ТМО узловыми швами, или использовать специальные клипсы, позволяющие избежать кропотливой процедуры завязывания узлов в глубине носовой полости и сверху наложить заплату из ауто- (фасция, кусочек мышечной или жировой ткани) и/или синтетических материалов, скрепив все фибриновым клеем (рис. 5).

После окончания хирургических манипуляций необходимо обеспечить тщательный гемостаз. Небольшое просачивание или кровотечение из ветви клиновидно-

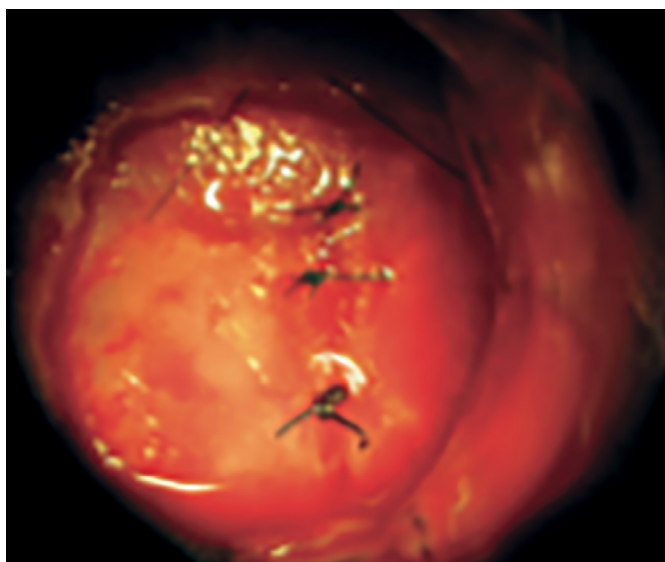


Рисунок 5. Ушитая ТМО после удаления опухоли гипофиза.

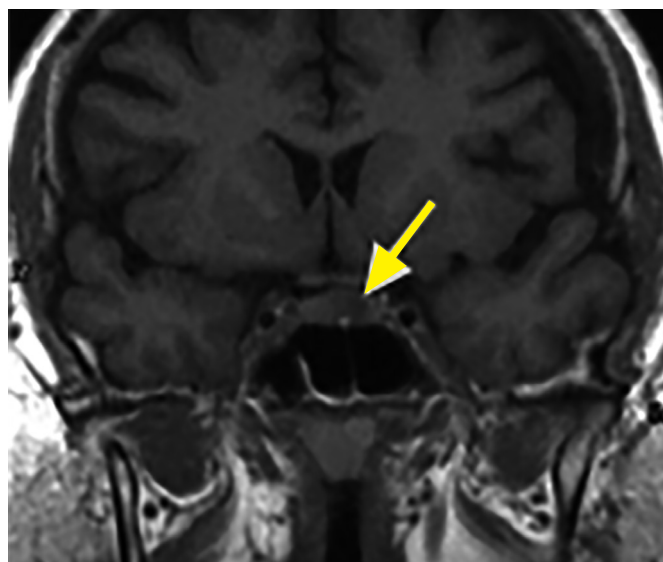


Рисунок 6. Эндоселлярная кортикотропинома. На фронтальных МР-томограммах в T1-взвешенном режиме выявляется гипоинтенсивная опухоль (стрелка).

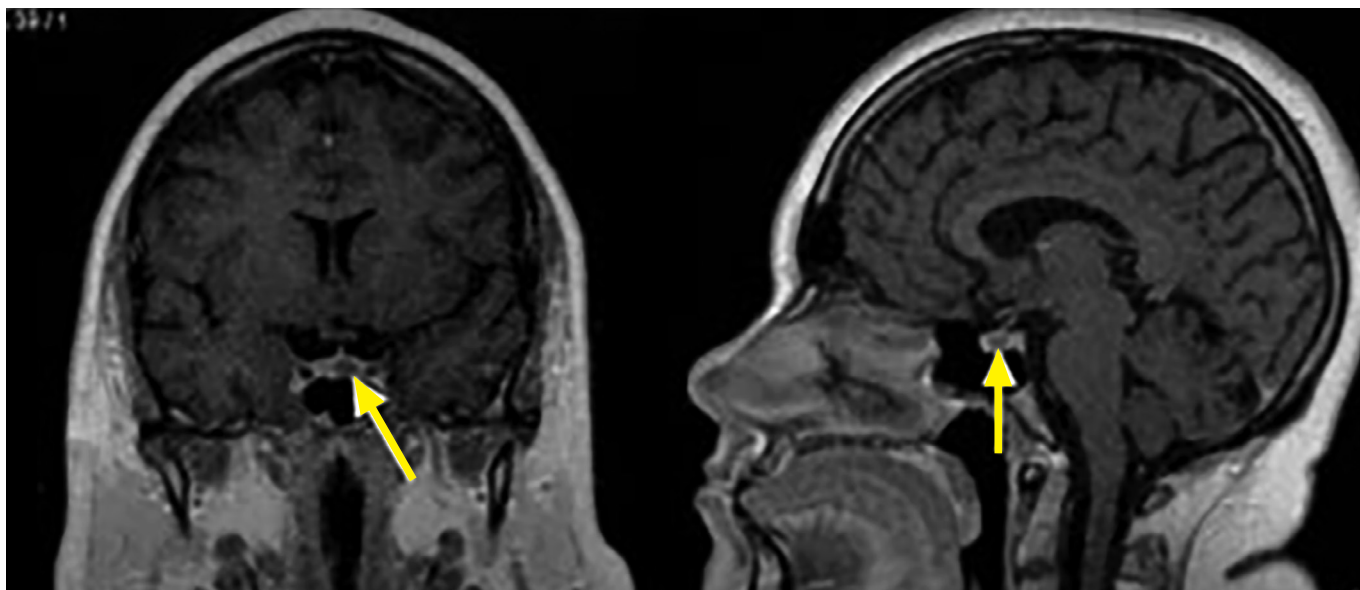


Рисунок 7. Эндоселлярная кортикотропинома. На фронтальных (А) и сагиттальных (Б) МР-томограммах в T1-взвешенном режиме при введении контрастного вещества отмечается сниженное накопление контрастного вещества, в отличие от нормальной ткани гипофиза.

небной артерии останавливается би- или монополярной коагуляцией. Для лучшего заживления слизистой оболочки полости носа необходимо проконтролировать, чтобы рострум клиновидной кости был адекватно закрыт остатками слизистой. Сверху можно уложить специальную назальную губку типа Мерицел, Гельфом, которую орошают физраствором и удаляют спустя 24–48 ч, а небольшие размеры губки позволяют пациенту дышать, не испытывая особого дискомфорта.

Первые сутки пациент должен находиться в палате интенсивной терапии для стабилизации состояния, оценки гемодинамики, выявления и купирования ранних послеоперационных осложнений. В первые дни очень важно обращать внимание на возможные проявления надпочечниковой недостаточности, а также развитие несахарного диабета для своевременного купирования их. Для этого ориентируются как на клиническую картину, так и на данные гормонального исследования.

МР-ХАРАКТЕРИСТИКИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Результаты лечения аденом гипофиза зависят не только от правильной и своевременной диагностики, но и характера роста опухоли. Одна из ведущих ролей в диагностике аденом гипофизов принадлежит лучевым методам исследования — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рис. 6–8).

Методом выбора в выявлении аденом гипофиза, в особенности микроаденом, благодаря своей высокой разрешающей способности является МРТ. Однако и КТ оказывает существенную диагностическую помощь в случаях невозможности проведения МРТ (наличие кардиостимулятора, эндопротеза), а также способствует лучшему выявлению костных изменений в полости носа, клиновидной пазухе, селлярной и латероселлярной областях.

Обычно в норме у взрослых высота гипофиза у мужчин составляет не более 8 мм, а у женщин не более 10 мм.

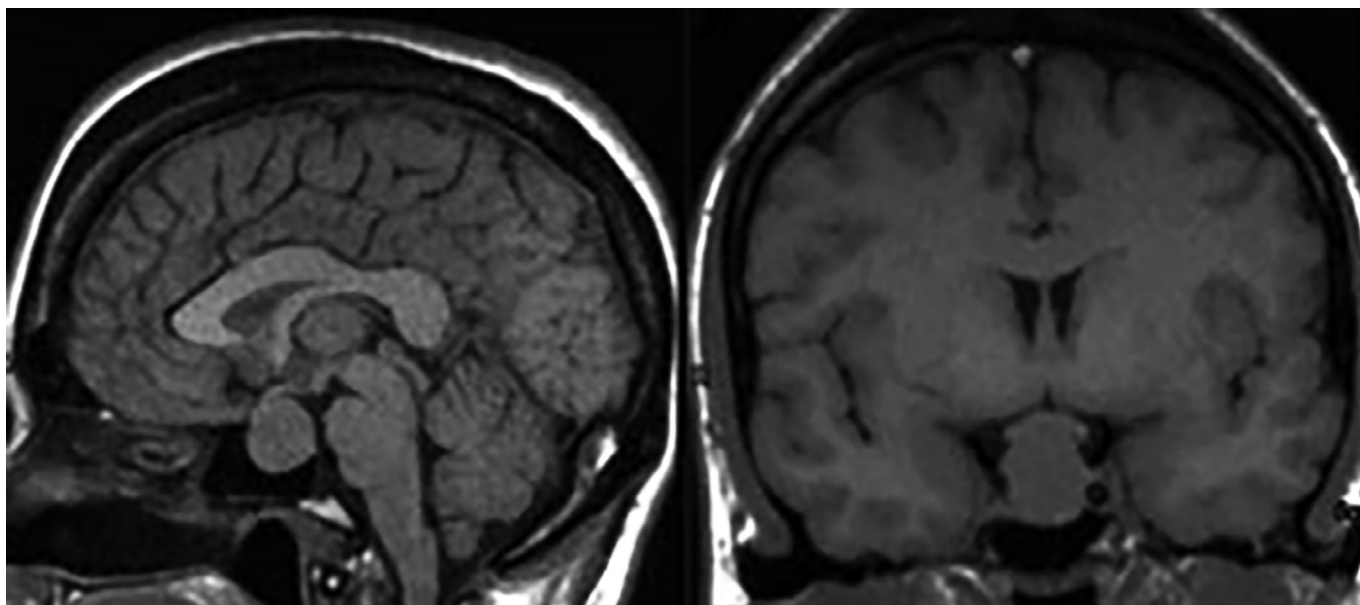


Рисунок 8. Эндо-супраселлярная соматотропинома. На сагиттальных (А) и фронтальных (Б) МР-томограммах в T1-взвешенном режиме выявляется гипоинтенсивная опухоль.

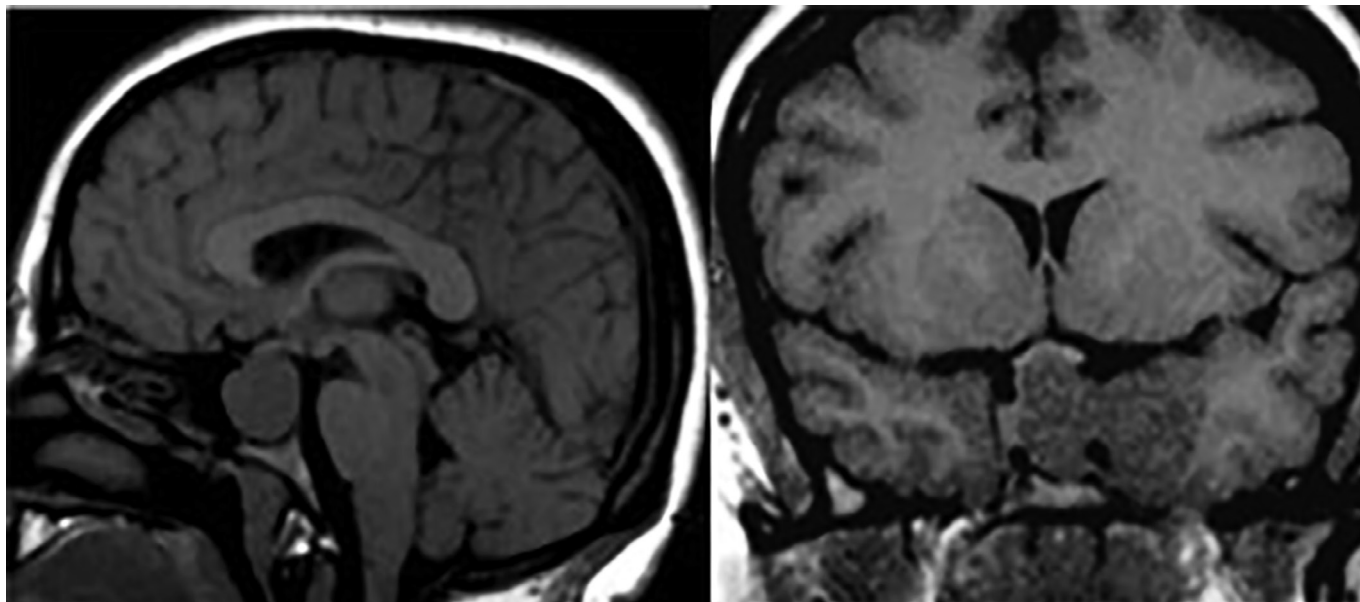


Рисунок 9. Эндо-супра-инфра-латероселлярная соматотропинома. На сагиттальных (А) и фронтальных (Б) МР-томограммах в T1-взвешенном режиме выявляется гипоинтенсивная опухоль с ростом в пазуху клиновидной кости, супраселлярно с компрессией хиазмы зрительных нервов, латероселлярно — в левый кавернозный синус с обрастанием сифона ВСА и сдавлением медиальных отделов височной доли.

Аденогипофиз на КТ гомогенной плотности, на МРТ имеет изоинтенсивный сигнал, и в обоих случаях характерно равномерное накопление контрастного вещества. В отличие от него для нейрогипофиза характерен гиперинтенсивный сигнал на МРТ в T1-взвешенном режиме.

На МРТ микроаденомы в большинстве случаев имеют гипоинтенсивный сигнал в T1-взвешенном режиме, реже изоинтенсивный. В случае микроаденом гиперинтенсивный сигнал в T1-режиме может свидетельствовать о кровоизлиянии в опухоль, что более характерно при пролактиномах. В T2-взвешенном режиме интенсивность сигнала различна и может быть от гиперинтенсивного до гипоинтенсивного. При введении контрастного вещества характерно значительно менее интенсивное накопление его опухолью по сравнению с нормальной тканью гипофиза.

Для макроаденом (размер опухоли >1 см) часто характерен экстраселлярный рост. Опухоль может иметь супраселлярный, инфраселлярный, ретроселлярный, антеселлярный, латероселлярный рост и их сочетания. МРТ позволяет определить взаимоотношение опухоли с окружающими структурами: зрительными нервами, хиазмой, кавернозными синусами, ВСА, дном третьего желудочка, что важно при планировании хирургических доступов. Большинство макроаденом гипофиза имеют гипоинтенсивный сигнал в T1-режиме и гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном режиме (рис. 9, 10). Кроме того, они могут иметь как гомогенную, так и гетерогенную структуру, а также содержать кистозный компонент. Введение контрастного вещества помогает дифференцировать ткань опухоли, для которой характерно менее интенсивное накопление контрастного вещества, от нормальной ткани гипофиза. В случаях боль-

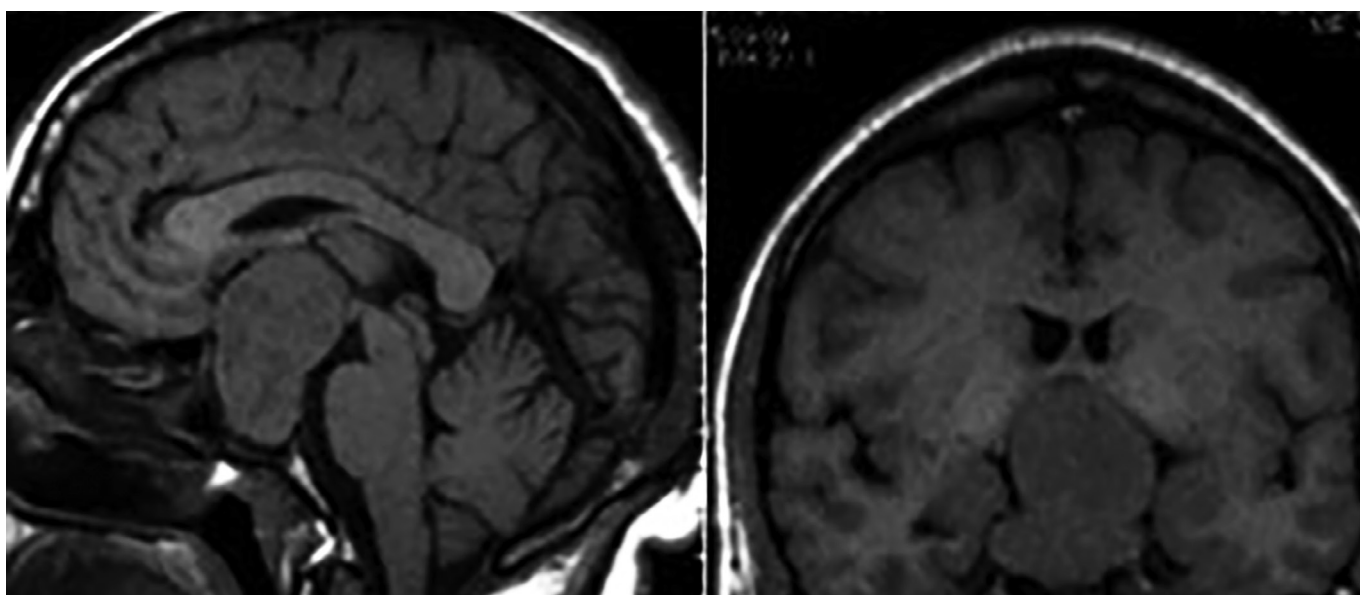


Рисунок 10. Эндо-супра-инфра-латероселлярная соматотропинома. На сагиттальных (А) и фронтальных (Б) МР-томограммах в T1-взвешенном режиме выявляется гипоинтенсивная опухоль с ростом в пазуху клиновидной кости, супраселлярно с компрессией дна 3-го желудочка, латероселлярно — в правый кавернозный синус.

ших аденом ткань гипофиза бывает настолько сдавлена, что может не определяться на МРТ.

При макроаденомах с экстракеллярным ростом часто наблюдается распространение ее в кавернозные синусы. Однако четко выявить наличие роста в кавернозный синус весьма затруднительно. Связано это с тем, что медиальная стенка синуса довольно тонкая и не всегда возможно ее визуализировать. Наличие же роста опухоли между внутренней сонной артерией (ВСА) и латеральной стенкой синуса служит надежным признаком ее инвазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение хотелось бы сказать, что, как правило, пациенты легко переносят эндоскопические операции, послеоперационные осложнения развиваются редко и в легкой форме. Безусловно, это зависит от размеров опухоли, выраженности экстракеллярного роста и степени дооперационных обменных нарушений. Естественно, возможно развитие более грозных осложнений, как

эндокринологических, так и хирургических, включая послеоперационную ликворею, кровотечение, образование гематомы в ложе удаленной опухоли и даже летальный исход.

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. Григорьев А.Ю. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Азизян В.Н. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Иващенко О.В. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Старков Г.Ю. — вклад по критерию 1, по критерию 2. 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. Бухман А.И. Рентгенодиагностика в эндокринологии. — М.: Медицина; 1975. [Buhman AI. *Rentgenodiagnostika v endokrinologii*. Moscow: Medicina; 1975. (In Russ.).]
2. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. — М.: Тверь: 2007. С. 255–260. [Kadashev BA. *Adenomy gipofiza: klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow: Tver': 2007. P. 255–260. (In Russ.).]
3. AACE Acromegaly Guidelines. *Endocr Pract*. 2004;10(3).
4. Abs R, Verhelst J, Maier D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):374–378. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4556>
5. Alleyne CH, Barrow DL, Oyesiku NM. Combined transsphenoidal and pterional craniotomy approach to giant pituitary tumors. *Surg Neurol*. 2002;57(6):380–390. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(02\)00705-X](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(02)00705-X)
6. Ambrosi B, Faglia G. *Epidemiology of pituitary tumors*. In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, et al. eds. *Pituitary Adenomas: New Trends in Basic and Clinical Research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1991. P. 159–168.
7. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593–5602. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030871>
8. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1780–1785. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.3991>
9. Assié G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph Tumor Progression after Adrenalectomy in Cushing's Disease: A Reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):172–179. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1328>
10. Atkinson AB, Kennedy A, Wiggam MI, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):549–559. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02380.x>
11. Baris D, Gridley G, Ron E, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395–400. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1015713732717>
12. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3779–3785. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6870>
13. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610–638. doi: <https://doi.org/10.1210/er.17.6.610>
14. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med. Scand*. 1988;223(4):327–335.
15. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1004–1012. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1004>
16. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM, Adams CBT. Misinterpretation of prolactin levels leading to management errors in patients with sellar enlargement. *Am J Med*. 1987;82(1):29–32. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90373-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90373-1)
17. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine Agonists and Pituitary Tumor Shrinkage. *Endocr Rev*. 1992;13(2):220–240. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-13-2-220>
18. Blevins LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):63–67. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4525>
19. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2001;357(9258):783–791. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04172-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04172-6)
20. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol*. 1999;45(3):693–698. doi: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00159-5)
21. Buchfelder M, Fahlbusch R. *Thyrotroph adenomas*. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, eds. *Diagnosis and management of pituitary tumors*. Humana: Totowa, NJ; 2001. P. 333–342.
22. Carter JN, Tyson JE, Tous G, et al. Prolactin-Secreting Tumors and Hypogonadism in 22 Men. *N Engl J Med*. 1978;299(16):847–852. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197810192991602>
23. Castinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(1):91–98. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02323>
24. Ciccirelli A, Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3–6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5079-0>
25. Colao A, Sarno A, Cappabianca P, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(3):325–331. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480325>
26. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1704–1711. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030979>
27. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et al. High Prevalence of Cardiac Valve Disease in Acromegaly: An Observational, Analytical, Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3196–3201. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021099>

28. Corenblum B, Pairedeau N, Shewchuk AB. Prolactin hypersecretion and short luteal phase defects. *Obstet Gynecol.* 1976;(47):486-488.
29. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
30. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2000;22(9):1085-1096. doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80086-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80086-7)
31. Davis JR, Farrell W, Clayton R. Pituitary tumours. *Reproduction.* 2001;22(9):363-371. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1210363>
32. De P, Rees DA, Davies N, et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3567-3572. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021822>
33. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: An open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):621-625. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030852>
34. De Tommasi C, Vance ML, Okonkwo DO, et al. Surgical management of adrenocorticotrophic hormone — secreting macroadenomas: outcome and challenges in patients with Cushing's disease or Nelson's syndrome. *J Neurosurg.* 2005;103(5):825-830. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.5.0825>
35. DeLellis RA. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, WHO Classification of Tumours.* Lyon: IARC Press; 2004.
36. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1343-1349. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.6.1343>
37. Erfurth EM, Hagmar L. Cerebrovascular disease in patients with pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(7):334-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.07.004>
38. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al. Early Morning Cortisol Levels as a Predictor of Remission After Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):7-13. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1204>
39. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1997;336(3):172-177. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360303>
40. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479-484. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
41. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer.* 2004;101(3):613-619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
42. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, et al. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):259-262. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020702631793>
43. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746-3753. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0997>
44. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526-529. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6363>
45. Greenman, M.D.Y, Melmed, M.D S. Diagnosis and management of nonfunctioning pituitary tumors. *Annu Rev Med.* 1996;47(1):95-106. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.95>
46. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6348-6357. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032180>
47. Hardy J, Vezina JL. *Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm.* In: Ed by Thompson RA, Green JR. *Advances in neurology. Neoplasia in the Central Nervous System.* New York: Raven Press; 1976. P. 261-274.
48. Ho DM-T, Hsu C, Ting L-T, Chiang H. The clinicopathological characteristics of gonadotroph cell adenoma: A study of 118 cases. *Hum Pathol.* 1997;28(8):905-911. doi: [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90005-8](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90005-8)
49. Hofmann B.M., Fahlbusch R. Treatment of Cushing's disease: a retrospective clinical study of the latest 100 cases. *Front Horm Res.* 2006;(34):158-184. doi: <https://doi.org/10.1159/000091580>
50. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, et al. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2006;58(6):1108-1118. doi: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000215945.26764.92>

Рукопись получена: 20.11.2022. Одобрена к публикации: 28.12.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, PhD, MD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; SPIN-код: 8910-8130; Scopus ID 57190411198; e-mail: medway@list.ru

Азизян Вилан Неронович, к.м.н., нейрохирург [Vilen N. Azizyan, PhD, MD, neurosurgeon];

ORCID: <http://orcid.org/000-0001-9718-6099>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Ивашченко Оксана Владимировна, нейрохирург [Oksana V. Ivashchenko, neurosurgeon];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6109-7550>; SPIN-код: 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Старков Григорий Юрьевич [Grigorii Yu. Starkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0640-2946>;

e-mail: grigoriineurostarkov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Ивашченко О.В., Старков Г.Ю. Диагностика и новые возможности лечения аденом гипофиза // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13199>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoriev AY, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Starkov GY. Diagnosis and new treatment options for pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13199>

ГИПОТИРЕОЗ И СТАРЕНИЕ: ПОИСК ПРОТЕКТИВНЫХ ФАКТОРОВ



© А.К. Ильющенко*, Л.В. Мачехина, Е.Н. Дудинская

Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Поиск ключевых звеньев процесса старения — одна из основных задач в развитии гериатрии. Все больше исследований в последние годы посвящено изучению геропротективных механизмов, влиянию различных состояний и заболеваний на старение в целом. Особое значение имеют определение возрастных инволютивных процессов в организме человека, решение вопроса о том, являются ли они частью нормального старения или патологией, которую необходимо корректировать в пожилом возрасте. Важным возраст-ассоциированным процессом является изменение активности эндокринной системы, одним из примеров которого являются нарушения в работе щитовидной железы. Высокая распространенность гипотиреоза в пожилом возрасте объясняет актуальность данной темы и наш интерес к ее изучению. Нашей задачей было оценить влияние снижения функции щитовидной железы на течение заболеваний у пациентов пожилого возраста. Нами был проведен обзор литературы за последние 10 лет, посвященный терапии гипотиреоза у гериатрических пациентов, и выявлены наиболее актуальные проблемы, связанные с компенсацией данной патологии у пожилых пациентов. Были изучены данные о взаимосвязи гипотиреоза и основных гериатрических синдромов, особое внимание было уделено связи с когнитивными нарушениями и нарушениями эмоциональной сферы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз; субклинический гипотиреоз; долголетие; старение; гормональная терапия; тиреотропный гормон.

HYPOTHYROIDISM AND AGING: THE SEARCH FOR PROTECTIVE FACTORS

© Anna K. Ilyushchenko*, Liubov V. Machekhina, Ekaterina N. Dudinskaya

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Searching for aging key points is one of the main problems in geriatrics. More and more research in recent years has been devoted to the study of geroprotective mechanisms, the impact of various conditions and diseases on aging in general. Of particular importance is the determination of age-related involutive processes in the human body, whether they are part of normal aging or a condition that needs to be corrected to improve the functioning of organs and systems. An important mechanism of aging starts is a change in hormonal activity of endocrine glands, in particular in hormonal activity of thyroid. Frequency of hypothyroidism in advanced age explains relevance of the chosen topic. The aim of the review was to find out the role hypothyroidism in aging. The main task was to define, whether thyroid hormones decrease in older age was a protective factor or pathological process. A review of the literature over the past 10 years on subclinical treatment was carried out and we identified the most pressing issues associated with hypothyroidism and aging. We studied data on the relationship between hypothyroidism and major geriatric syndromes, with special attention paid to cognitive diseases and emotional disorders.

KEYWORDS: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; longevity; aging; hormone therapy; thyroid-stimulating hormone.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных направлений развития гериатрии является поиск протективных механизмов в старении с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни, которые зависят не только от уровня и доступности медицины, но и от полноты понимания этих механизмов, от умения применять знания на практике.

Хотя старение — закономерный процесс для организма, цель многих научных исследований в последние годы — не только понять процесс старения, но и найти ключевые точки воздействия с целью геропротекции.

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) регулируют скорость метаболических процессов в организме, изменяют

активность адренергической системы, влияют на периферическое сопротивление сосудов, усиливают гликогенолиз и гликогенез со специфической контринсулярной активностью [1, 2]. В процессе старения меняется динамика многих процессов в ЩЖ: снижаются поглощение ЩЖ радиоактивного йода и секреция тироксина, замедляются метаболизм и клиренс тироксина, а также периферическая конверсия тироксина в трийодтиронин [1, 2].

Наиболее распространенной патологией ЩЖ в пожилом возрасте является гипотиреоз, характеризующийся стойким дефицитом тиреоидных гормонов, а именно его субклиническая форма [1]. Понимание патогенеза данных изменений помогает компенсировать гипотиреоз у гериатрических пациентов с максимальной эффективностью и безопасностью.

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН — ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ ГИПОТИРЕОЗА

Многие симптомы гипотиреоза в пожилом возрасте выражены неярко, некоторые из них (утомляемость, мышечная слабость, сухость кожи, склонность к запорам) расцениваются как признаки «нормального старения» [3].

Тиреотропный гормон (ТТГ) является основным маркером для диагностики гипотиреоза, референсные интервалы данного гормона имеют важное значение в определении тактики лечения. Обсуждая оптимальные уровни ТТГ в пожилом возрасте, следует обратиться к исследованиям по определению их референсных показателей. Исследование NHANES III, проведенное в США, и исследование SHIP здоровой популяции в Германии схожи в целях — определение среди здорового населения референсных показателей [4, 5].

Исследование NHANES III проходило с 1988 по 1994 гг. с целью разработки и формулировки национальных нормативов здоровья. В общую выборку не включались лица младше 12 лет с зобом, получавшие препараты, влияющие на ЩЖ, и беременные женщины. Кроме того, были исключены пациенты, принимающие препараты половых гормонов, литий, а также те, у кого определялись повышенные антитела к ЩЖ. В группе участников у 97,5% верхний предел ТТГ составил 3,5 мЕд/л [5, 6].

Исследование SHIP включило контрольную группу из 1488 человек без ультразвуковых признаков увеличения ЩЖ, изменений экзогенности ЩЖ и узловых образований. Участникам исследования был проведен ряд лабораторных тестов для формирования референсных показателей здорового населения. При анализе полученных данных в исследовании для ТТГ верхний предел составил 2,2 мЕд/л [5, 6].

Несмотря на результаты крупных когортных исследований, верхняя граница ТТГ не была скорректирована в соответствии с полученными значениями. После детальной оценки полученных результатов и их обсуждения в США National Institute for Health and Care Excellence (NICE) определил верхнюю границу ТТГ как 4,0 мЕд/л. Аргументы в пользу данного решения: а) отсутствие доказательств того, что назначение пациентам с уровнем ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л (и даже 4,0–10,0 мЕд/л) терапии препаратами тироксина имеет какие-либо преимущества с позиции отдаленного прогноза, особенно в плане снижения смертности от сердечно-сосудистой патологии; б) отношение 5% популяции, не имеющих каких-либо заболеваний, к больным гипотиреозом приведет к колоссальным финансовым затратам, а также к эмоционально-личностным расстройствам у данной категории [1, 3].

В работах, направленных на изучение распространенности субклинического и манифестного гипотиреоза у пожилых, средний возраст исследуемой группы редко превышал 70 лет, а исследований с выборкой долгожителей крайне мало. На базе Российского геронтологического научно-клинического центра в рамках федеральной программы «Здоровое долголетие» проводилось комплексное медицинское гериатрическое обследование граждан старше 90 лет. Целью исследования было оценить функциональный, когнитивный и эмоциональный статусы долгожителей для определения объема необходимой помощи со стороны социальных служб и медицинского персонала,

кроме того, был проведен анализ функции ЩЖ по данным лабораторного обследования [7].

По данным регистра супердолгожителей Москвы было набрано 82 человека в возрасте от 95 до 105 лет, медиана ТТГ составила 2,26 (1,8–3,6) мЕд/л (проанализированы данные 64 долгожителей). У большей части участников исследования ТТГ был в пределах референсных значений (50 человек, 78,1%), повышение уровня ТТГ было выявлено у 12 долгожителей (18,8%), у 2 (3,1%) отмечалось снижение уровня ТТГ до 0,07 мЕд/л. Полученные результаты могут указывать на необходимость дальнейшего исследования более крупных когорт долгожителей с целью определения индивидуального подхода терапии данной возрастной группы.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИРЕОЗА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

В пожилом возрасте липидный обмен играет важную роль в достижении компенсации многих заболеваний, в особенности сердечно-сосудистых. При субклиническом гипотиреозе отмечается повышение уровня липопротеина(а), содержащего молекулу аполипопротеина-А, соединенную с аполипопротеином-В-100 — компонентом липопротеинов очень низкой плотности, что придает липопротеинам(а) атерогенные и тромбогенные свойства [8].

В исследовании В. Asvold и соавт. 30 656 человек без заболеваний ЩЖ было изучено влияние гипотиреоза на липидный обмен. При анализе результатов было установлено, что нарушение липидного обмена при субклиническом гипотиреозе выражается в повышении уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также в увеличении соотношения ЛПНП/липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ)/ЛПВП. Было также установлено, что раннее начало заместительной терапии и достижение эутиреоидного состояния значительно улучшают соотношение ЛПНП/ЛПВП, что позволяет снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [9].

В исследовании М. Rands и соавт. был проведен анализ эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (определялся как уровень ТТГ 4–10 мЕд/л при нормальном значении свободного тироксина (Т₄св) у 35 пациентов, средний возраст которых составил 51,6±15,4 года). При оценке результатов биохимического исследования после курса заместительной терапии было отмечено снижение таких показателей, как уровень гомоцистеина (p=0,03), гликированного гемоглобина (p=0,001), общего холестерина (p=0,001), триглицеридов (p=0,007), липопротеинов(а) (p<0,001) [10].

Таким образом, у пациентов с субклиническим гипотиреозом необходимо выявлять нецелевые значения показателей липидного обмена и корректировать их в соответствии с индивидуальными сердечно-сосудистыми рисками.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИРЕОЗА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Нарушения углеводного обмена — одна из наиболее часто встречаемых патологий пожилого возраста. Мы провели анализ исследований по оценке влияния снижения функции ЩЖ на состояние пациентов с метаболическими нарушениями.

В проспективном популяционном когортном исследовании L. Chaker и соавт. были проанализированы показатели ТТГ, свТ4 среди участников в возрасте старше 65 лет. При анализе данных было получено, что более высокие уровни ТТГ и низкие уровни свТ4 ассоциированы с более высоким риском развития сахарного диабета 2 типа и прогрессией предиабета в диабет. Как манифестный, так и субклинический гипотиреоз оказались ассоциированы со снижением чувствительности тканей к инсулину и со сниженной толерантностью к глюкозе. Это может иметь значение в достижении компенсации различных нарушений углеводного обмена [11].

Таким образом, у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена важно оценивать функцию ЩЖ. Достижение эутиреоидного состояния у данной группы может улучшать прогноз заболеваний.

ГИПОТИРЕОЗ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одним из заболеваний, требующих особой осторожности в коррекции у пациентов с гипотиреозом, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Существует мнение, что гипотиреоз вследствие атерогенного действия способствует развитию и прогрессированию ИБС [2].

В исследовании N. Rodondi и соавт. была проведена оценка риска развития ИБС у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Для оценки были использованы данные 25 977 пациентов на основании баз данных MEDLINE и EMBASE (с 1950 г. по 31 мая 2010 г.). При оценке результатов были получены данные, продемонстрировавшие, что субклинический гипотиреоз был ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, особенно у пациентов с концентрацией ТТГ 10 мЕд/л и выше (табл. 1) [12].

У пациентов с ИБС необходимо оценивать гормональный статус и индивидуально определять подходы к компенсации заболеваний ЩЖ.

ГИПОТИРЕОЗ И ОСТЕОПОРОЗ

В пожилом возрасте заболевания опорно-двигательного аппарата встречаются значительно чаще, чем в молодом. Снижение уровня гормонов ЩЖ может нарушать обмен костной ткани за счет снижения активности остеобластов. На данный момент нет единого мнения о необходимости компенсировать гипотиреоз с целью профилактики заболеваний костной ткани [13]. Остеопороз является наиболее распространенным метаболическим заболеванием костей и характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани, что приводит к повышенному риску переломов. В костной ткани рецепторы трийодтиронина (Т3) взаимодействуют с альфа-изоформой ядерного рецептора тиреоидного гормона в остеобластах, Т3 стимулирует активность

osteoblastов (дифференциацию и пролиферацию, а также синтез и минерализацию костного матрикса). Тем не менее на данный момент в исследованиях не удалось выявить достоверной связи между возникновением гипотиреоза и частотой встречаемости остеопороза, связь между снижением уровня гормонов ЩЖ и повышенным риском переломов также не была установлена [14]. Необходимы дальнейшие исследования для определения необходимости коррекции гипотиреоза у пациентов с остеопорозом.

ГИПОТИРЕОЗ И ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Функциональное состояние ЩЖ может влиять на распространенность гериатрических синдромов, то есть возраст-ассоциированных клинических состояний, ухудшающих качество жизни и повышающих риск неблагоприятных исходов. У пациентов со сниженной функцией ЩЖ в пожилом возрасте чаще выявляются снижение когнитивных функций, тревожно-депрессивные симптомы, более высокая частота мальнутриции и саркопении [15].

Когнитивные нарушения в пожилом возрасте встречаются намного чаще, чем в молодом [2, 15]. Одной из причин снижения когнитивных функций у гериатрических пациентов может быть нарушение работы ЩЖ. Так, в исследовании S. Recker и соавт. оценивались уровни тревоги, депрессии, показатели самооценки качества жизни после заместительной терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе в группе молодых и пожилых пациентов. Исследователями проведена оценка динамики показателей качества жизни по опросникам SF-36 и ThyPRO, когнитивных функций после 6 мес терапии. При анализе данных было обнаружено, что в группе пациентов пожилого возраста было значимое улучшение когнитивных функций, улучшение качества жизни, снизились показатели тревоги и депрессии [16].

В исследовании G. Pasqualetti и соавт. был проведен метаанализ 13 исследований с целью оценки риска когнитивных нарушений и деменции в группе с субклиническим гипотиреозом относительно популяции в целом. Для пациентов моложе 75 лет была получена достоверная ассоциация субклинического гипотиреоза с повышением риска когнитивных нарушений ($p=0,02$), деменции ($p<0,01$). Полученные результаты могут иметь большое значение для восстановления когнитивного потенциала пациентов в пожилом возрасте [17].

В исследовании Mexican Health and Aging Study была выделена группа пожилых людей с субклиническим гипотиреозом (определялся как уровень ТТГ в диапазоне 4,5–10 мЕд/мл при нормальном уровне свТ4) и проведен анализ распространенности гериатрических синдромов внутри данной группы. Наиболее распространенными гериатрическими синдромами у пациентов с субклиническим гипотиреозом оказались падения, депрессия

Таблица 1. Риски развития ИБС в зависимости от уровня ТТГ в исследовании N. Rodondi [12]

Уровень ТТГ	Риск развития ИБС
4,5–6,9 мЕд/л	1,0
7–9,9 мЕд/л	1,17
Более 10 мЕд/л	1,89

Таблица 2. Результаты исследования Mexican Health and Aging Study по оценке наиболее распространенных гериатрических синдромов у пожилых пациентов с субклиническим гипотиреозом [19]

Гериатрический синдром	Отношение шансов	Доверительный интервал	p-критерий
Падения	1,79	1,16–2,77	0,0116
Старческая астения	2,17	1,40–3,38	0,0348
Депрессия	1,70	1,06–2,71	0,0246

и синдром старческой астении (табл. 2). Частота распространенности гериатрических синдромов оказалась выше в сравнении с группой пожилых пациентов с эутиреозом [18].

Так, специалистам, работающим с пациентами с синдромом старческой астении, важно оценивать состояние ЩЖ для уменьшения выраженности различных гериатрических синдромов.

ТЕРАПИЯ ГИПОТИРЕОЗА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Назначение гормональной заместительной терапии в пожилом возрасте у пациентов с гипотиреозом имеет свои особенности в сравнении с общей популяцией. Титрация дозы левотироксина требует большего времени и меньшего шага повышения дозы препаратов. Рассчитывая дозу левотироксина у больных с тяжелыми сопутствующими патологиями, следует начинать с минимальных доз (6,25–12,5 мкг), увеличивая дозу на 25 мкг каждые 2 мес до нормализации уровня ТТГ [1, 3, 4]. Такая осторожная титрация дозы позволяет пожилым пациентам лучше переносить терапию. Существует мнение, что при трудности компенсации гипотиреоза у пожилых пациентов показатель ТТГ может быть в пределах, не превышающих значений, характерных для субклинического гипотиреоза (не выше 10 мЕД/л), а период подбора оптимальной дозы — достигать 6 мес [19, 20].

Таким образом, для пациентов пожилого возраста оптимальной дозой левотироксина является не та, которая полностью восстанавливает нормальный уровень Т4 и ТТГ в сыворотке, а та, которая смягчает симптоматику гипотиреоза и не влияет на течение сопутствующих заболеваний, не вызывает побочных эффектов [20, 21].

Полисистемное влияние гипотиреотидного статуса на пожилого пациента, возможное ухудшение течения сопутствующих заболеваний требует своевременного выявления снижения функции ЩЖ и тщательного подбора оптимальной терапии данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор нет единого мнения о том, какую роль снижение функции ЩЖ играет в процессе старения, однако нельзя считать субклинический гипотиреоз закономерным процессом в пожилом возрасте. Коррекция данной патологии у пожилых пациентов требует индивидуального подхода, цели терапии должны выбираться специалистом в зависимости от сопутствующих заболеваний, наличия сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний, степени их компенсации. Необходимо разработать алгоритмы компенсации гипотиреоза в пожилом возрасте, в том числе в разных возрастных подгруппах пациентов старше 60 лет. Для решения данной задачи требуется проведение дальнейших исследований эффективности и безопасности терапии субклинического гипотиреоза.

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. Ильющенко А.К. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, написание статьи; Мачехина Л.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Дудинская Е.Н. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ данных или интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — С. 338–345. [Endokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. by II Dedov, GA Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 338–345 (In Russ.).]
2. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гипотиреоз в пожилом и старческом возрасте // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — Т. 2. — №8-1. — С. 14–18. [Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Hypothyroidism in elderly and senile patients. RMJ. Medical Review. 2018;2(8-1):14–18. (In Russ.).]
3. Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, et al. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? J Endocr Soc. 2018;3(1):146–158. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00207>
4. Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, et al. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4236–4240. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0287>
5. Völzke H. Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012;55(6-7):790–794. (In German). doi: <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1483-6>

6. Подзолков А.В., Фадеев В.В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2009. — Т. 5. — №2. — С. 4-16. [Podzolkov AV, Fadeev VV. Hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, high-normal TSH-level. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009;5(2):4-16 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket2009524-16>
7. Ерусланова К.А., Шарашкина Н.В., Пермикина И.В., и др. Долгожители Москвы: функциональный, когнитивный и эмоциональный статус // *Российский журнал гериатрической медицины*. — 2020. — №1. — С. 57-63. [Eruslanova KA, Sharashkina NV, Permikina IV, et al. Centenarians of Moscow: functional, cognitive and emotional state. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):57-63. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-57-63>
8. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):326-333. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2532>
9. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, et al. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02333>
10. Pandrc MS, Ristić A, Kostovski V, et al. The effect of early substitution of subclinical hypothyroidism on biochemical blood parameters and the quality of life. *J Med Biochem*. 2017;36(2):127-136. doi: <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0007>
11. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TI, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med*. 2016;14(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0693-4>
12. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-1374. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
13. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid hormone diseases and osteoporosis. *J Clin Med*. 2020;9(4):1034. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
14. Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocr Connect*. 2020;9(7):158-172. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0167>
15. *Гериатрия: национальное руководство* / Под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Geriatrics: national guide. Ed. by ON Tkacheva, EV Frolova, NN Yakhno. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)].
16. Recker S, Voigtländer R, Viehmann A, et al. Thyroid related quality of life in elderly with subclinical hypothyroidism and improvement on levothyroxine is distinct from that in young patients (TSAGE). *Horm Metab Res*. 2019;51(9):568-574. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0897-8785>
17. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4240-4248. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2046>
18. Perez-Zepeda MU, Almeda-Valdes P, Fernandez-Villa JM, et al. Thyroid stimulating hormone levels and geriatric syndromes: secondary nested case-control study of the Mexican Health and Aging Study. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(1):139-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00564-7>
19. *Эндокринология: учебник для вузов* / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеева. — М.: Литтерра; 2015. — С. 113-123. [Endocrinology: textbook for universities. Ed. by II Dedov, GA Mel'nicenko, VV Fadeev. Moscow: Litterra; 2015. P. 113-123. (In Russ.)].
20. Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):40. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56010040>
21. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3>

Рукопись получена: 01.08.2022. Одобрена к публикации: 21.11.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ильющенко Анна Константиновна [Anna K. Ilyushchenko]**; адрес: Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 129226, 16 Leonova 1st street, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-5347>; e-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н. [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; SPIN-код: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, к.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; SPIN-код: 6453-5835; e-mail: katharina.gin@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Дудинская Е.Н. Гипотиреоз и старение: поиск протективных факторов // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 11-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13156>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ilyushchenko AK, Machekhina LV, Dydinskaya EN. Hypothyroidism and aging: the search for protective factors. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):11-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13156>

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА



© М.С. Войтко^{1,3*}, В.В. Климонтов^{1,2}, Т.И. Поспелова^{1,3}, Я.Ю. Шебуняева¹, О.Н. Фазуллина²

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из наиболее частых злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия, используемые в лечении ЛХ, индуцируют многочисленные токсические эффекты, приводящие к функциональным нарушениям эндокринной системы. Гормональные нарушения при ЛХ, их связь с проведенной терапией недостаточно изучены.

ЦЕЛЬ. Оценить нарушения функции щитовидной железы, паращитовидных и половых желез у больных ЛХ на этапе клиничко-гематологической ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен скрининг нарушения функции щитовидной железы, паращитовидных и половых желез у 160 взрослых больных ЛХ (55 мужчин и 105 женщин) на этапе ремиссии, индуцированной ПХТ или комбинированной химиолучевой терапией. Контрольную группу составили 40 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Уровни тиреотропного гормона, общего трийодтиронина, свободного тироксина, паратиреоидного гормона (ПТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее распространенными эндокринными нарушениями у больных ЛХ были гипотиреоз (25%), гиперпаратиреоз (15,6%) и гипогонадизм (29% мужчин и 25,3% женщин). Гипотиреоз встречался достоверно чаще у больных после химиолучевой терапии, чем у пациентов, получавших только ПХТ ($\chi^2=9,4$; $p=0,002$). У больных с гиперпаратиреозом уровень ПТГ отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,74$; $p=0,00002$) и в шейке бедра ($r=-0,66$; $p=0,0003$). Мужчины после ЛХ имели достоверно более низкий уровень свободного тестостерона в сравнении с контрольной группой ($p=0,04$), уровни ЛГ и ФСГ оказались повышены: $p=0,0004$ и $p=0,04$ соответственно. Уровень ДГЭА-С у мужчин с ЛХ был снижен ($p=0,0009$). У 13 (23,6%) мужчин зафиксирована повышенная концентрация ГСПГ. Женщины репродуктивного возраста с ЛХ, в сравнении с женщинами контрольной группы, имели более высокий уровень ЛГ в лютеиновую фазу ($p=0,05$) и более высокий уровень ФСГ в фолликулиновую фазу ($p=0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные данные указывают на высокую распространенность дисфункции щитовидной железы, паращитовидных и половых желез у больных ЛХ на этапе ремиссии. Очевидна необходимость скрининга эндокринных нарушений у этой категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома Ходжкина; гипотиреоз; гиперпаратиреоз; гипогонадизм; лучевая терапия; минеральная плотность костной ткани.

ENDOCRINE DISORDERS AFTER COMBINED CHEMORADIOTHERAPY IN HODGKIN LYMPHOMA SURVIVORS

© Mariya S. Voytko^{1,3*}, Vadim V. Klimontov^{1,2}, Tatyana I. Pospelova^{1,3}, Yana Y. Shebunyaeva¹, Olga N. Fazullina²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the most common malignant lymphoproliferative diseases. Chemotherapy and radiotherapy used in the treatment of LH induce a number of toxic effects leading to dysfunction of endocrine system. Hormonal disorders in HL and their relationships with the therapy used remain to be clarified.

AIM: To assess disorders of the endocrine function of thyroid, parathyroid glands and gonads in HL survivors.

MATERIALS AND METHODS: Screening of endocrine dysfunction of the thyroid, parathyroid glands and gonads was performed in 160 adult patients with HL, 55 men and 105 women, at remission stage induced by chemotherapy or chemoradiotherapy. Forty healthy subjects, matched by age, were acted as control. The levels of TSH, T3, free T4, PTH, FSH, LH, free

testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and sex-hormone binding globulin (SHBG) were measured in blood serum by ELISA. Bone mineral density (BMD) was assessed by DEXA.

RESULTS: Hypothyroidism (25%), hyperparathyroidism (15.6%) and hypogonadism (29% of men and 25.3% of women) were the most prevalent endocrine disorders in LH survivors. Hypothyroidism was significantly more common in patients after chemoradiotherapy than in those who received only chemotherapy ($\chi^2=9.4$, $p=0.002$). In patients with hyperparathyroidism, there were negative correlations between PTH levels and BMD in the lumbar spine ($r=-0.74$, $p=0.00002$) and in the femoral neck ($r=-0.66$, $p=0.0003$). Men with HL demonstrated lower free testosterone concentrations when compared to control ($p=0.04$); LH and FSH levels were elevated ($p=0.0004$ and $p=0.04$, respectively). In men with HL the levels of DHEA-S were reduced ($p=0.0009$). The increased SHBG concentrations were revealed in 13 (23.6%) men. Women of reproductive age with HL had higher levels of LH in the luteal phase ($p=0.05$) and FSH in the follicular phase ($p=0.02$) than controls.

CONCLUSION: The data indicate a high prevalence of the dysfunctions of thyroid, parathyroid glands, and gonads in HL survivors. Screening for endocrine disorders in these patients is highly recommended.

KEYWORDS: *Hodgkin's lymphoma; hypothyroidism; hyperparathyroidism; hypogonadism; radiation therapy; BMD.*

ОБОСНОВАНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — одно из наиболее частых злокачественных лимфопролиферативных заболеваний среди лиц трудоспособного возраста. Заболеваемость ЛХ составляет 2,1–2,8 случая на 100 000 населения в год [1]. Распределение больных ЛХ по возрасту имеет бимодальный характер: основной пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 35 лет, второй пик наблюдается после 50 лет [2]. В последние десятилетия достигнуто значительное улучшение результатов лечения ЛХ: в настоящее время излечиваются более 80% пациентов [3]. Учитывая высокую выживаемость и молодой возраст основной группы пациентов с ЛХ, особую актуальность приобретает вопрос о реабилитации и качестве жизни этих больных. Полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия (ЛТ), используемые в лечении ЛХ, индуцируют многочисленные токсические эффекты, лежащие в основе патогенеза отдаленных последствий лечения [4]. К числу последних относятся и поражения эндокринной системы. Известно, что цитостатические препараты и радиация могут оказывать повреждающий эффект на клетки гипофиза, щитовидной железы (ЩЖ), гонад и других эндокринных органов [5]. Вместе с тем структура поражений эндокринной системы у больных ЛХ в отдаленный период клинко-гематологической ремиссии, особенности их клинического течения и связь с применявшейся терапией изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность и факторы риска нарушений функции эндокринных желез у больных ЛХ, перенесших ПХТ и ЛТ, на этапе клинко-гематологической ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов проводился на базе гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» г. Новосибирска. Уровень гормонов определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в центральной исследовательской лаборатории НГМУ Минздрава России. Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DXA) проводили в клинике НИИКЭЛ — филиале ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия).

Время исследования. Исследование проводилось в период с декабря 2018 г. по апрель 2020 г.

Исследуемые популяции

В исследовании приняли участие 160 больных ЛХ, находящихся в клинко-гематологической ремиссии после перенесенной химиолучевой терапии. В контрольную группу вошли 40 человек, сопоставимых по возрасту и полу, без тяжелых хронических заболеваний.

Критерии включения для основной группы: гистологически верифицированный диагноз ЛХ; возраст от 18 до 65 лет; наличие у пациента клинко-гематологической ремиссии, индуцированной ПХТ и ЛТ; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: заболевания эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперкортицизм, гипогонадизм, ожирение 3-й степени), возникшие до постановки диагноза ЛХ; сопутствующие онкологические заболевания; печеночная недостаточность; терминальная стадия хронической болезни почек; застойная сердечная недостаточность; ВИЧ-инфекция.

При формировании контрольной группы применяли те же критерии исключения, что и в основной группе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка пациентов с ЛХ была сформирована согласно данным госпитального регистра и амбулаторных карт гематологического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» г. Новосибирска.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное одномоментное (поперечное) неинтервенционное исследование.

Методы

Оценка эффективности терапии у больных ЛХ проводилась с помощью компьютерной томографии шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости; у части пациентов выполнена позитронно-эмиссионная томография всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Комплекс клинического обследования, кроме того, включал исследование гемограммы, биохимический анализ крови с определением липидного спектра, общего белка, трансаминаз, креатинина, общего кальция, фосфора. Исследование спектра гормонов

в сыворотке крови проводили методом ИФА на анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific Instruments Co., China). Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4_{св}), общего трийодтиронина (Т3), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определяли с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия), уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) — с помощью наборов DiaSource (Бельгия). У мужчин, кроме того, измеряли концентрации свободного тестостерона с помощью тест-систем DRG (Германия), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с помощью тест-систем Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада). У больных с отклонениями в уровне ТТГ и/или тиреоидных гормонов выполняли УЗИ ЩЖ, исследование антител к тиреопероксидазе. У пациентов с изменениями уровня паратгормона, показателей кальциево-фосфорного обмена проводили исследование МПКТ в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и предплечье недоминантной руки методом DXA на денситометре Lunar Prodigy (GE, США).

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США). Гипотезу о нормальности распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона. Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как медианы, 25 и 75 перцентили, или наименьшие и наибольшие значения.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол №111 от 29.11.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 160 больных, 55 мужчин и 105 женщин (42 женщины в постменопаузе). Медиана возраста составила 42 года [25, 75 перцентиль: 33 и 55 лет]. В обследуемой группе больных преобладали пациенты с распространенными стадиями (III–IV) заболевания по классификации Ann Arbor в дополнении Cotswolds 1988 г. ($n=89$), I стадия ЛХ диагностирована у 2 человек, II — у 69. В соответствии с гистологической классификацией ЛХ наиболее часто диагностировали нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант — у 72 (45%) и 73 (45,6%) пациентов соответственно; лимфоидное истощение диагностировано у 5 пациентов, вариант, богатый лимфоцитами, — у 3, у 7 больных выявлена нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием.

В качестве индукции ремиссии все пациенты получили ПХТ I линии. Количество циклов ПХТ составляло 2–12 (в среднем 6). Лечение по программе ABVD (адриамицин 25 мг/м², блеомицин 10 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м², все препараты вводятся в 1-й и 15-й дни с интервалом 2 нед) получили 63 пациента. Комбинация схем ABVD и BEACOPP (циклофосфан 650 мг/м² в 1-й день, адрибластин 25 мг/м² в 1-й день, вепезид по 100 мг/м² в 1–3-й дни, прокарбазин по 100 мг/м² в 1–7-й дни, преднизолон по 40 мг/м² в 1–14-й дни, блеомицин 10 мг/м² в 8-й день и винкристин 1,4 мг/м² в 8-й день, курс возобновляется на 22-й день) использована у 97 больных. Последующая ЛТ на область шейно-надключичных лимфатических узлов назначалась 95 пациентам: у 84 из них суммарная очаговая доза (СОД) составила 30 Гр, у 11 — 36 Гр. Восемь больных получили ЛТ на шейно-надключичные и паховые лимфоузлы одновременно, СОД составила 36 Гр у 3 больных, 30 Гр — у 5. Курс ПХТ II линии проведен у 41 пациента. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток выполнена у 5 больных. Длительность наблюдения после ПХТ и ЛТ составила от 1 до 28 лет (медиана — 6,5 года).

В контрольную группу вошли 40 лиц без тяжелых хронических заболеваний, 24 женщины (включая 6 женщин в постменопаузе) и 16 мужчин, от 18 до 58 лет (медиана — 40 лет).

Уровни гормонов ЩЖ у обследованных больных, получавших ПХТ или комбинированное химиолучевое лечение, представлены в табл. 1. Медиана уровня ТТГ у больных ЛХ составил 2,25 (1,1; 6,4) мМЕ/л. Отклонения

Таблица 1. Уровни ТТГ и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у больных ЛХ в периоде ремиссии в зависимости от метода лечения

Параметр	ПХТ и ЛТ в анамнезе (n=95), P ₁	ПХТ в анамнезе (n=65), P ₂	Контрольная группа (n=40), P _к	P
ТТГ, мМЕ/л	2,1 (1,1; 4,05)	1,35 (0,9; 2,1)	1,05 (0,8; 1,55)	p ₁₋₂ =0,006 p _{1-к} =0,0003 p _{2-к} =0,007
T4 _{св} , пмоль/л	11,3 (10,4; 13,5)	11,8 (10,7; 13,7)	12,9 (11,4; 15,4)	p ₁₋₂ =0,39 p _{1-к} =0,007 p _{2-к} =0,01
T3, нмоль/л	1,4 (1,3; 1,8)	1,6 (1,3; 1,8)	1,7 (1,4; 2,2)	p ₁₋₂ =0,03 p _{1-к} =0,08 p _{2-к} =0,17

Таблица 2. Уровень ПТГ и показатели кальциево-фосфорного обмена у больных ЛХ в периоде ремиссии в зависимости от метода лечения

Параметр	ПХТ и ЛТ в анамнезе (n=95), Р ₁	ПХТ в анамнезе (n=65), Р ₂	Контрольная группа (n=40), Р _к	р
ПТГ, пмоль/л	83,3 (49,6; 101)	96 (39,6; 101)	47,1 (33,5; 55,7)	p ₁₋₂ =0,96 p _{1-к} =0,000001 p _{2-к} =0,000008
Кальций общий, ммоль/л	2,45 (2,38; 2,61)	2,41 (2,38; 2,5)	2,39 (2,26; 2,48)	p ₁₋₂ =0,35 p _{1-к} =0,07 p _{2-к} =0,25
Фосфор, ммоль/л	1,25 (0,82; 1,4)	1,28 (1; 1,4)	1,22 (1; 1,4)	p ₁₋₂ =0,27 p _{1-к} =0,34 p _{2-к} =0,87

показателей от референсных значений были выявлены у 40 (25%) пациентов. Повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4св и/или Т3 выявлены у 12 больных, изолированное повышение ТТГ без изменения уровня периферических гормонов — у 18. Данные изменения встречались у 24 женщин и 6 мужчин. У 10 пациентов, 9 женщин и 1 мужчины, выявлено снижение уровня периферических гормонов ЩЖ при нормальном или сниженном уровне ТТГ, что с определенной долей вероятности может свидетельствовать о синдроме эутиреоидной патологии (СЭП), но не исключает наличия центрального гипотиреоза.

У больных, находящихся в ремиссии после комбинированного химиолучевого лечения, дисфункция ЩЖ встречалась достоверно чаще, чем у пациентов, получавших только ПХТ (32 и 8 человек соответственно; 33,7 и 12,3%; $\chi^2=9,4$; $p=0,002$). Среди 95 больных с облучением шейно-надключичных областей в анамнезе распространенность повышения ТТГ зависела от дозы радиации: 22 (26,1%) при СОД 30 Гр, 8 (72,7%) при СОД 36 Гр ($\chi^2=9,75$; $p=0,002$).

Клиническая картина у пациентов с манифестным гипотиреозом (n=12) была представлена отеочным синдромом (n=6), диспепсическим синдромом (запоры, метеоризм и др., n=5), дислипидемией (n=10), нормохромной нормоцитарной анемией (n=4), у 4 женщин репродуктивного возраста отмечены нарушения цикла по типу олигоопсоменореи. Все больные данной группы имели избыточную массу тела или ожирение (медиана индекса массы тела 27,7 кг/м²). У трех больных при дальнейшем обследовании выявлен диффузно-узловой нетоксический зоб, у одного верифицирован аутоиммунный тиреоидит.

Медиана паратгормона у больных ЛХ оказалась достоверно выше, чем у лиц контрольной группы: 67,8 (38,6; 102,8) и 47,1 (33,5; 55,7) пг/мл соответственно, $p<0,001$. У 25 (15,6%) пациентов уровень ПТГ свидетельствовал о вероятности вторичного гиперпаратиреоза. Уровни кальция и фосфора в данной группе пациентов в большинстве случаев (n=21) не выходили за пределы референсного интервала. Медиана уровня общего кальция составила 2,43 (2,38; 2,52) ммоль/л, медиана уровня фосфора — 1,26 (0,98; 1,4) ммоль/л. У 4 больных отмечалось умеренное повышение уровня сывороточного кальция в диапазоне от 2,62–2,64 ммоль/л, уровень фосфора у этих больных был от 0,78 до 0,82 ммоль/л. У 2 пациен-

тов с высокой концентрацией ПТГ выявлен хронический калькулезный холецистит, у 1 — мочекаменная болезнь. У 16 больных с повышенным уровнем ПТГ зафиксировано снижение МПКТ: остеопения (n=7) или остеопороз (n=9). Показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника составили 1,096 (0,972; 1,308) г/см², в шейке бедра — 0,964 (0,819; 1,03) г/см², в предплечье недоминантной руки — 0,695 (0,631; 0,81) г/см². Повышенный уровень ПТГ отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r=-0,74$; $p=0,00002$) и в шейке бедра ($r=-0,66$; $p=0,0003$). Функция почек (уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации) не отличалась у больных с нормальным и повышенным уровнем ПТГ.

У 3 больных диагностировано снижение уровня ПТГ, у 2 из них имелись клинические признаки вероятного гипопаратиреоза (парестезии, фибриллярные подергивания мышц), уровень кальция находился в диапазоне от 1,9 до 2,2 ммоль/л. Все 3 пациента получали ПХТ по протоколу BEACOPP, 2 из них была назначена ЛТ в СОД 30 Гр на шейно-надключичную область. У 1 пациента также был диагностирован субклинический гипотиреоз.

Нами не отмечено различий в уровне ПТГ и показателях фосфорно-кальциевого обмена между пациентами, получавшими ПХТ и химиолучевое лечение (табл. 2).

Мужчины с ЛХ имели достоверно более низкий уровень свободного тестостерона в сравнении с контрольной группой: 7,7 (4,1; 12,9) и 11,7 (8,1; 15,3) нмоль/л соответственно ($p=0,04$). Уровни ЛГ и ФСГ у больных ЛХ, напротив, оказались повышены: 6,8 (5,5; 8,5) и 4,2 (3,35; 5,9) мМЕ/мл ($p=0,0004$), 5,3 (4,3; 8,8) и 4,6 (3,6; 5,4) мМЕ/мл соответственно ($p=0,04$). Снижение уровня свободного тестостерона до значений, указывающих на гипогонадизм (менее 12,1 нмоль/л), выявлено у 16 из 55 обследованных мужчин с ЛХ (29%), в то время как в группе контроля — у 3. У большинства этих пациентов гипогонадизм был нормогонадотропным; повышение ЛГ зафиксировано лишь у 1 больного, повышение ФСГ — у 5. Все пациенты с гипергонадотропным гипогонадизмом получили ПХТ по протоколам BEACOPP в эскалированных дозах, 3 больным проведена II линия ПХТ по протоколу DHAP.

Медиана ДГЭА-С у мужчин с ЛХ была достоверно ниже, чем в контрольной группе: 1,38 (0,9; 1,9) и 1,92 (1,76; 2,35) мкг/мл соответственно ($p=0,0009$). Снижение уровня ДГЭА-С выявлено у пяти мужчин (9%); все эти пациенты

имели изолированное (без повышения уровня гонадотропинов) снижение концентрации свободного тестостерона. Установлено, что все мужчины с дефицитом ДГЭА-С получали противоопухолевую терапию по протоколам, содержащим алкилирующие цитостатики: ABVD, BEACOPP-14, BEACOPP esc. У 13 (23,6%) мужчин была повышена концентрация ГСПГ, среди них у 10 отмечалось снижение уровня свободного тестостерона, у одного — в сочетании с увеличением ЛГ. У 5 пациентов с повышением уровня ГСПГ диагностировано повышение трансаминаз в крови (медиана уровня АЛТ 48 (43; 55) Ед/л, АСТ — 46,5 (44; 49) Ед/л), что, вероятно, связано с гепатотоксичностью, индуцированной ПХТ по протоколу BEACOPP.

Исследование у женщин проводилось на различных этапах менструального цикла, поэтому сравнение гормонов репродуктивной системы в фолликулиновую, лютеиновую, овуляторную фазы менструального цикла, а также в постменопаузе проводилось отдельно. Уровень гонадотропных гормонов у женщин с ЛХ колебался в широком диапазоне: ФСГ от 0,3 до 107 мМЕ/мл, ЛГ от 0,3 до 62,3 мМЕ/мл. При этом женщины репродуктивного возраста с ЛХ, в сравнении с женщинами контрольной группы, имели более высокий уровень ЛГ в лютеиновую фазу: 8,9 (4,8; 13,2) и 6,8 (5,1; 11,4) мМЕ/мл, $p=0,05$, и более высокий уровень ФСГ в фолликулиновую фазу: 5,5 (3,4; 8,2) и 2,5 (2,2; 3,4) мМЕ/мл, $p=0,02$. У пациенток с ЛХ, находящихся в постменопаузе, значимых различий с контролем в уровнях ФСГ и ЛГ не зафиксировано.

Клинические проявления дисфункции яичников выявлены у 16 (25,3%) из 63 женщин репродуктивного возраста. Из них у 9 женщин имела место аменорея, у 7 — олигоопсоменорея. Дисфункция яичников с преобладанием высоких значений гонадотропных гормонов верифицирована у 14 женщин; 5 из них проводилась лучевая терапия на область пахово-подвздошных лимфатических узлов (СОД 36 Гр у 3, СОД 30 Гр у 2). Гипогонадотропный гипогонадизм (со снижением уровня ЛГ и ФСГ) зафиксирован в двух случаях. Следует отметить, что у пациенток, получавших ПХТ по протоколам BEACOPP-14, BEACOPP esc, достоверно чаще диагностировали нарушения со стороны репродуктивной системы, чем у женщин, получавших терапию только по схеме ABVD ($\chi^2=6,0$; $p=0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Учитывая достаточный объем выборки и ограниченный набор критериев невключения, можно полагать, что выборка пациентов, включенных в исследование, достаточно репрезентативна по отношению к пациентам с ЛХ, перенесшим ПХТ или химиолучевое лечение и находящимся в клинко-гематологической ремиссии.

Сопоставление с другими публикациями

В данной работе показана высокая распространенность клинических признаков и гормональных изменений, которые могут свидетельствовать о нарушении функции эндокринных желез у больных с ЛХ в состоянии клинко-гематологической ремиссии. У 25% обследованных пациентов выявлены признаки вероятного гипо-

тиреоза. Сведения о распространенности гипотиреоза, развивающегося после химиолучевой терапии у больных ЛХ, сильно отличаются в зависимости от численности групп пациентов, длительности периода наблюдения, соотношения больных, получивших только ПХТ, лучевое или комбинированное химиолучевое лечение, и диапазона доз облучения [6, 7]. Считается, что у больных ЛХ нарушение функции ЩЖ при проведении ЛТ на область шеи и верхнего средостения является следствием прямого лучевого повреждения эндотелия сосудов и паренхимы ЩЖ [8]. С этим согласуются полученные нами данные о более высоком риске развития гипотиреоза у пациентов, получавших химиолучевое лечение, и связи риска гипотиреоза с СОД. Другие исследователи также отмечают, что именно СОД в первую очередь ассоциирована с появлением функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ [9]. Кроме того, ряд авторов указывают на то, что терапия противоопухолевыми агентами может приводить к дисфункции ЩЖ [10]. Возможными факторами риска функциональных изменений ЩЖ у больных ЛХ являются также возраст на момент химиолучевой терапии, длительность наблюдения и женский пол [11].

Вместе с тем у 10 пациентов с ЛХ зафиксировано снижение уровня гормонов ЩЖ при нормальной или сниженной концентрации ТТГ, что может указывать на наличие СЭП. Так, при тяжелой соматической патологии, в том числе и у лиц со злокачественными новообразованиями без сопутствующих заболеваний ЩЖ, могут выявляться изменения уровней тиреоидных гормонов. В основе патогенеза СЭП лежит нарушение дейодирования Т3 в печени, увеличение или уменьшение связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы и нарушение секреции ТТГ [12]. Выявленный дефицит тиреоидных гормонов на фоне нормального или сниженного уровня ТТГ не позволяет достоверно судить о развитии вторичного гипотиреоза в результате поражения гипофиза противоопухолевой терапией. Выявленные изменения требуют дальнейшего наблюдения.

Исследование функции паращитовидных желез показало наличие признаков, которые могут свидетельствовать о гиперпаратиреозе, у 15,6% больных. Гиперфункция паращитовидных желез в большинстве случаев не сопровождалась изменением показателей фосфорно-кальциевого обмена, что, вероятно, указывает на ее вторичный характер, хотя и не позволяет исключить нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза. Вероятными причинами повышения уровня ПТГ у пациентов с ЛХ являются прямое воздействие ЛТ на щитовидную и паращитовидные железы с длительным латентным периодом, нарушения всасывания кальция в кишечнике, дефицит витамина D, а также прием тиазидовых диуретиков для предотвращения волеимической перегрузки у больных ЛХ [13]. У 4 больных повышение ПТГ сопровождалось умеренной гиперкальциемией, что потребовало исключения первичного гиперпаратиреоза. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что причиной увеличения уровня сывороточного кальция у больных ЛХ может быть локальная активация процессов костной резорбции в связи с выработкой опухолевыми клетками ФНО-альфа и интерлейкина-1 или гуморальных активаторов остеокластов, в частности ПТГ-подобного пептида.

Кроме того, гиперкальциемия при злокачественных опухолях также может быть вызвана чрезмерной выработкой кальцитриола. Опухолевые клетки или окружающие лимфоциты сверхэкспрессируют 1 α -гидроксилазу, что вызывает эктопическое превращение 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D [14]. У большинства пациентов с повышенным уровнем ПТГ нами зафиксированы остеопения или остеопороз, при этом прослеживались отрицательные корреляции между ПТГ и МПКТ в позвоночнике и шейке бедра. Таким образом, вторичный гиперпаратиреоз может вносить вклад в генез остеопороза у больных ЛХ.

Снижение уровня ПТГ в нашей выборке пациентов зафиксировано в 3 случаях (1,8%). Известно, что дефицит ПТГ у онкологических больных может быть следствием гипомagneмизма [15], одной из причин которой является прием химиотерапевтических препаратов, таких как цисплатин, винкристин и вепезид (входят в состав протоколов BEACOPP и DHAP для лечения ЛХ) [16]. Внешнее облучение шеи также рассматривается как этиологический фактор снижения ПТГ [17]. При этом считается, что лучевое поражение паращитовидных желез у больных ЛХ встречается гораздо реже, чем поражение ЩЖ [18].

Поражение репродуктивной системы — один из наиболее известных побочных эффектов ПХТ. Данные о частоте гипогонадизма у больных ЛХ весьма вариabельны [19]. В нашем исследовании клинические и лабораторные проявления дисфункции яичников выявлены у 25,3% женщин репродуктивного возраста, снижение уровня свободного тестостерона зафиксировано у 29% обследованных мужчин. Возникновение гонадотоксичности главным образом ассоциируется с влиянием алкилирующих цитостатических препаратов, используемых в большинстве схем химиотерапии. Выраженность гонадотоксического эффекта может различаться в зависимости от суммарной дозы препарата или комбинаций алкилирующих препаратов с другими цитостатическими препаратами в протоколах ПХТ [20].

В данном исследовании нами выявлены некоторые особенности гипогонадизма у мужчин с ЛХ. В большинстве случаев гипогонадизм является нормогонадотропным, у части больных дефицит тестостерона был ассоциирован со снижением уровня ДГЭА-С и с повышением концентрации ГСПГ. Одновременный дефицит тестостерона и надпочечникового андрогена ДГЭА-С у мужчин с ЛХ в периоде ремиссии способствует развитию эректильной дисфункции, абдоминального ожирения, снижению мышечной массы и МПКТ; таким образом, эти гормональные изменения могут ухудшать качество жизни и прогноз пациентов. В патогенезе гипогонадизма у части пациентов с ЛХ играет роль повышение уровня ГСПГ. Основным местом синтеза данного белка-переносчика является печень, уровень ГСПГ может возрастать при поражениях этого органа: гепатоцеллюлярной карциноме, неалкогольной жировой болезни печени. По нашим данным, уровень ГСПГ целесообразно оценивать, в частности, у больных с ЛХ и гепатотоксичностью, индуцированной ПХТ.

Клиническая значимость результатов

Проведенное исследование демонстрирует высокую распространенность эндокринных нарушений у пациен-

тов с ЛХ, перенесших ПХТ и ЛТ и находящихся в состоянии клинко-гематологической ремиссии. Очевидна необходимость участия специалистов-эндокринологов в диспансерном наблюдении данной категории больных.

Ограничения исследования

Ограничения исследования являются одномоментный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных связях между признаками, а также набор больных в одном клиническом центре. В части оценки функции эндокринной системы исследование является скрининговым, выявленные гормональные изменения требуют верификации при динамическом наблюдении.

Направления дальнейших исследований

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения отдаленных последствий химиолучевой терапии у больных ЛХ, а также разработки программ скрининга и коррекции эндокринных нарушений у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное скрининговое исследование свидетельствует о достаточно высокой распространенности эндокринной дисфункции у больных ЛХ, находящихся в периоде клинко-гематологической ремиссии после ПХТ и химиолучевой терапии. Данные изменения указывают на высокий риск развития гипотиреоза (у 25% больных), гиперпаратиреоза (у 15,6%) и гипогонадизма (у 29% мужчин и 25,3% женщин). Риск развития гипотиреоза при этом связан с применением химиолучевого лечения и более высокой СОД. Возникновение гонадотоксичности главным образом ассоциируется с влиянием алкилирующих цитостатических препаратов, используемых в большинстве схем ПХТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в соответствии с направлением научно-исследовательской работы НГМУ Минздрава России (тема: «Клинко-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей»; АААА-А15-115120910171-1), а также за счет государственного задания НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН по фундаментальным научным исследованиям (тема: «Изучение геномных, молекулярных и клеточных механизмов, разработка новых подходов к прогнозированию, диагностике и коррекции патологии сосудов и соединительной ткани при заболеваниях лимфатической системы, сахарном диабете и злокачественных новообразованиях»; FWN-2022-0012).

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам центральной исследовательской лаборатории НГМУ Минздрава России за помощь в организации и проведении исследования.

Участие авторов. Войтко М.С. — вклад автора по критерию 1 заключается в получении, анализе данных, интерпретации результатов; формировании концепции и дизайна исследования, по критерию 2 — написание статьи; Климонтов В.В. — вклад автора по критерию 1 заключается в формировании концепции и дизайна исследования,

по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Поспелова Т.И. — вклад автора по критерию 1 заключается в формировании концепции и дизайна исследования, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи; Шебуняева Я.Ю. — вклад автора по критерию 1 заключается в получении данных и вкладе в разработку концепции исследования; по критерию 2 — участие в написа-

нии статьи; Фазуллина О.Н. — вклад автора по критерию 1 заключается в анализе данных и интерпретации результатов; по критерию 2 — участие в написании 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. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко — М.: Издательство Бук Веди; 2016. [Russian clinical guidelines on diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed. by IV Poddubnaya, VG Savchenko. Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. (In Russ.)].
2. Kaseb H, Babiker H. *Cancer, Lymphoma, Hodgkin*. StatPearls Publishing: Treasure Island, USA (FL); 2018.
3. Master S, Koshy N, Wilkinson B, et al. Effect of radiation therapy on survival in Hodgkin's lymphoma: A SEER data analysis. *Anticancer Res*. 2017;37(6):3035-3043. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11658>
4. Hodgson D. Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2015;13(2):103-112.
5. Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е., и др. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 31-40. [Golounina OO, Pavlova MG, Belaya ZE, et al. Endocrine late-effects and bone mineral density after combined treatment of malignant brain tumors in childhood and adolescence. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):31-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12680>
6. Зенкова Е.В., Бондарь И.А., Поспелова Т.И. Состояние репродуктивной системы у мужчин больных гемобластозами на различных этапах индукции ремиссии // *Journal of Siberian Medical Sciences*. — 2010. — №6. — С. 1-8. [Zenkova EV, Bondar IA, Pospelova TI. Reproductive system state in men with hemoblastosis remission reduction of different stages. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2010;(6):1-8. (In Russ.)].
7. Звягинцева Д.А., Кулёва С.А., Цырлина Е.В., Новиков С.Н. Дисфункция щитовидной железы после лучевой терапии у детей с лимфомой Ходжкина // *Онкопедиатрия*. — 2018. — Т. 5. — №1. — С. 24-31. [Zvyagintseva DA, Kulyova SA, Tsyrlina EV, Novikov SN. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's lymphoma. *Oncopediatrics*. 2018;5(1):24-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24412/Fg-vMdkUAlA>
8. Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(4):699-728. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2956-z>
9. Witkowska M, Majchrzak A, Smolewski P. The Role of Radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma: What Has Been Achieved during the Last 50 Years? *Biomed Res Int*. 2015;2015(4):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/485071>
10. Hartmann K. Thyroid disorders in the oncology patient. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(2):99-106. doi: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2015.6.2.2>
11. Pinnix C, Cella L, Andraos T, et al. Predictors of hypothyroidism in hodgkin lymphoma survivors after intensity modulated versus 3-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(3):530-540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.03.003>
12. Трошина Е.А., Абдулхабилова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2001. — Т. 47. — №6. — С. 34-36. [Troshina YA, Abdulkhabirova FM. Euthyroid sick syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2001;47(6):34-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11738>
13. Cusano N, Silverberg S, Bilezikian J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.12.001>
14. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(5):377-386. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21489>
15. Merza W, Daoud MS, Almothaffar A. Serum magnesium concentration in patients with leukemia and lymphoma. *Journal of the Faculty of Medicine, Baghdad*. 2008;52(1):101-104. doi: <https://doi.org/10.32007/1193%g101-104>
16. Oronsky B, Caroen S, Oronsky A, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80(5):895-907. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3392-8>
17. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res*. 2019;51:109-126. doi: <https://doi.org/10.1159/000491042>
18. Miltényi Z, Keresztes K, Lakos G, et al. Is the Treatment of Hodgkin's Disease Detrimental to the Parathyroid Gland? *Acta Haematol*. 2004;112(3):148-151. doi: <https://doi.org/10.1159/000079726>
19. Gini G, Annibali O, Lupasco D, et al. Gonadal function recovery and fertility in women treated with chemo- and/or radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin lymphoma. *Chemotherapy*. 2019;64(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1159/000499535>
20. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(1):36-41. doi: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz008>

Рукопись получена: 05.05.2022. Одобрена к публикации: 29.12.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Войтко Мария Сергеевна**, к.м.н. [Mariya S. Voytko, PhD]; адрес: Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: Krasny Prospect 52, 630091 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-4011>; e-mail: voytko.marie@yandex.ru

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [Vadim V. Klimontov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; SPIN-код: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatyana I. Pospelova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>; SPIN-код: 1004-0283; e-mail: postatgem@mail.ru

Шебуняева Яна Юрьевна [Yana Y. Shebunyaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5892-1385>; SPIN-код: 9270-0285; e-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru

Фазуллина Ольга Николаевна, к.м.н. [Olga N. Fazullina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-579X>; SPIN-код: 6055-5870; e-mail: fazullina@ngs.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Войтко М.С., Климонтов В.В., Пospelova Т.И., Шебуняева Я.Ю., Фазуллина О.Н. Эндокринные нарушения после комбинированной химиолучевой терапии у больных лимфомой Ходжкина // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 16-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13124>

TO CITE THIS ARTICLE:

Voytko MS, Klimontov VV, Pospelova TI, Shebunyaeva YY, Fazullina ON. Endocrine disorders after combined chemoradiotherapy in Hodgkin Lymphoma survivors. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):16-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13124>

РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: АДЕНОМА ГИПОФИЗА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ И/ИЛИ ПАРААНГЛИОМОЙ



© Е.О. Мамедова*, Д.В. Лисина, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гормонально-активные аденомы гипофиза, так же как и феохромоцитомы/параганглиомы, встречаются в общей популяции достаточно редко. При этом аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов составляют до 5% всех случаев аденом гипофиза, тогда как феохромоцитомы/параганглиомы могут быть наследственными в 30–40% случаев. К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, относят синдромы множественных эндокринных неоплазий 1 и 4 типов, семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни комплекс. Наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомами/параганглиомами, и генов, мутации в которых приводят к их развитию, значительно больше. Клинические описания сочетания у одного пациента аденомы гипофиза и феохромоцитом/параганглиом начали появляться с середины XX в., однако выделить такое сочетание в отдельный синдром (синдром «3PAs» (**p**ituitary **a**denoma, **p**heochromocytoma, **p**araganglioma)) было предложено лишь в 2015 г. К настоящему времени в литературе описано немногим более 100 случаев такого сочетания, при этом чаще всего в качестве генетической причины синдрома «3PAs» выявляются мутации в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназного комплекса II (*SDHx*), реже выявляются мутации в генах *MAX*, *MEN1* и ряде других. В настоящем обзоре литературы приводятся современные данные о синдроме сочетания аденом гипофиза и феохромоцитом/параганглиом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; феохромоцитома; параганглиома; синдромы множественных эндокринных неоплазий; сукцинатдегидрогеназа; *MAX*.

RARE FORMS OF HEREDITARY ENDOCRINE NEOPLASIA: CO-EXISTENCE OF PITUITARY ADENOMA AND PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA

© Elizaveta O. Mamedova*, Daria V. Lisina, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Functioning pituitary adenomas and pheochromocytomas/paragangliomas are rare in the general population. Pituitary adenomas occur in the familial setting in approximately 5% of cases, whereas pheochromocytomas/paragangliomas can be hereditary in 30–40% of cases. Hereditary syndromes associated with pituitary adenomas include multiple endocrine neoplasia types 1 and 4, familial isolated pituitary adenomas, and Carney complex. Hereditary syndromes associated with pheochromocytomas/paragangliomas and genes, mutations in which predispose to their development, are more numerous. The first clinical descriptions of the co-occurrence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma in one patient date back to the mid 20th century, however delineating such a co-occurrence into a particular syndrome («3PAs» (**p**ituitary **a**denoma, **p**heochromocytoma, **p**araganglioma)) was suggested only in 2015. To date, approximately 100 cases of such a co-occurrence have been described in the literature. Mutations in genes encoding subunits of succinate dehydrogenase complex II (*SDHx*) are revealed in the majority of cases, much less common are mutations in *MAX*, *MEN1* and some other genes. This review summarizes the current information on the «3PAs» syndrome.

KEYWORDS: pituitary adenoma; pheochromocytoma; paraganglioma; multiple endocrine neoplasia syndromes; succinate dehydrogenase; *MAX*.

ВВЕДЕНИЕ

Гормонально-активные аденомы гипофиза (АГ) встречаются в общей популяции достаточно редко, при этом среди спорадических гормонально-активных АГ преобладают пролактиномы (распространенность 50:100 000) [1], далее следуют соматотропиномы (6:100 000) [2] и кортикотропиномы (4:100 000) [3]; другие виды гормонально-активных АГ встречаются реже. Распространенность феохромоцитом (ФХЦ) и параганглиом (ПГ), по данным одного из европейских исследований, составляет 6,4:100 000 [4].

АГ в большинстве случаев являются спорадическими. Наследственные синдромы, ассоциированные с развитием АГ, встречаются в ~5% случаев [5]. К последним относятся: синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа (вследствие мутаций в гене *MEN1*), синдром МЭН 4 типа (*CDKN1B*), семейные изолированные АГ (*AIP* в некоторых случаях, в большинстве случаев мутации неизвестны), Карни комплекс (*PRKAR1A*), а также редкие случаи бластом гипофиза при мутациях в гене *DICER1* [5, 6]. В отличие от АГ, ФХЦ/ПГ являются наследственными в 30–40% случаев [7]. Наследственные синдромы, ассоциированные с ФХЦ/ПГ,

подразделяют на 1 типа (*SDHD*), 2 типа (*SDHAF2*), 3 типа (*SDHC*), 4 типа (*SDHB*), 5 типа (*SDHA*) (далее в тексте статьи эти гены могут быть обобщенно обозначены как *SDHx*), а также вследствие мутаций в генах *TMEM127*, *MAX*, *FH*, *EGLN2 (PHD1)*, *MDH2* и некоторых других [8–10]. Наследственные ФХЦ/ПГ возникают также в рамках других синдромов: МЭН 2 типа (*RET*), фон Гиппеля–Линдау (*VHL*), при нейрофиброматозе 1 типа (*NF1*), редко в рамках синдрома МЭН 1 типа (МЭН-1) [9, 10].

В целом, с учетом небольшой распространенности в популяции обеих патологий, наследственное сочетание гормонально-активных АГ и ФХЦ/ПГ представляется крайне редким.

Синдром «ЗРА» — сочетание аденом гипофиза и феохромоцитом/параганглиом (pituitary adenoma, pheochromocytoma/paraganglioma).

Впервые клиническое сочетание АГ (соматотропиномы) и ФХЦ было описано в 1952 г. [11]. Первый случай с доказанной генетической причиной такого сочетания (мутация в гене *SDHC* у пациента с макропролактиномой и ПГ шеи) был описан в 2008 г. [12]. Далее в 2012 г. была описана мутация в гене *SDHD* у пациента с агрессивной соматотропиномой, двусторонними ФХЦ и множественными ПГ [13]. В целом сочетание АГ и ФХЦ/ПГ, по мнению зарубежных авторов, теоретически может объясняться следующими причинами: 1) мутация в гене, предрасполагающем к развитию ФХЦ/ПГ, которая приводит также к образованию АГ; 2) мутация в гене, предрасполагающем к развитию наследственных АГ, которая также приводит к образованию ФХЦ/ПГ; 3) дигенное заболевание, т.е. наличие мутаций в двух генах у одного пациента или в одной семье, приводящих к развитию обоих заболеваний; 4) мутация в одном, возможно, новом гене, приводящая к развитию обоих заболеваний; 5) эктопическая продукция гормонов гипоталамуса ФХЦ/ПГ, приводящая к увеличению гипофиза и имитирующая АГ; 6) развитие АГ и ФХЦ/ПГ у одного пациента или в одной семье вследствие случайного спорадического сочетания [14]. В 2015 г. J. Dénes и соавт. описали когорту из 39 пациентов с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ (как спорадические (19 человек), так и семейные случаи (20 человек из 8 семей)). В некоторых семейных случаях АГ и ФХЦ/ПГ были у разных членов семьи. При проведении секвенирования генов, ответственных за развитие ФХЦ/ПГ, известных на тот момент (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *RET*, *VHL*, *TMEM127*, *MAX*, *FH*), и генов, ответственных за развитие семейных аденом гипофиза (*MEN1*, *AIP*, *CDKN1B*), было выявлено 11 герминальных мутаций (5 *SDHB*, 1 *SDHC*, 1 *SDHD*, 2 *VHL* и 2 *MEN1*) и 4 варианта с неопределенной клинической значимостью (2 *SDHA*, 1 *SDHB* и 1 *SDHAF2*) [14]. Авторы обратили внимание, что характерной особенностью АГ у пациентов с мутациями в генах *SDHx* являлось наличие интрацитоплазматических вакуолей. Авторы обобщили полученные ими данные с данными, опубликованными на тот момент в литературе (70 случаев с 1952 г., суммарно 109 случаев), и выявили, что в 20 случаях были выявлены мутации в генах *SDHx* (2 *SDHA*, 8 *SDHB*, 2 *SDHC*, 8 *SDHD*), при этом АГ были представлены пролактиномами, соматотропиномами и гормонально-неактивными АГ. Также среди

109 пациентов с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ были описаны мутации в гене *RET* (5 пациентов (2 соматотропиномы, 2 пролактиномы, 1 гормонально-неактивная АГ)), в гене *VHL* (2 пациента (одна соматотропинома и одна АГ смешанной секреции (пролактин и гормон роста))), в гене *MEN1* (6 пациентов (5 ФХЦ, 1 ПГ головы и шеи)). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что мутации в генах *SDHx* могут приводить к образованию АГ, а мутации в гене *MEN1* могут приводить к образованию ФХЦ/ПГ [14].

В 2015 г. P. Xekouki и соавт. предложили термин «синдром ЗРА» (pituitary adenoma, pheochromocytoma, paraganglioma) для обозначения сочетания АГ и ФХЦ/ПГ у пациентов с мутациями в генах *SDHx* [15]. В этом исследовании среди 22 пациентов с семейными АГ у 4 также имелись ФХЦ и/или ПГ, при этом у 3 из 4 (75%) были выявлены мутации в генах *SDHx* (1 *SDHD* и 2 *SDHB*) [15]. Во всех случаях спорадического сочетания АГ и ФХЦ/ПГ мутации в генах *SDHx* выявлены не были. Обобщая полученные данные с опубликованными ранее, авторы подтвердили, что АГ чаще представлены соматотропиномами, пролактиномами или гормонально-неактивными АГ, чаще макроаденомами [15]. Также в своей работе авторы провели исследование гипофизов у мышей *Sdhb*^{+/+} и обнаружили, что гипофизы у таких мышей гиперплазированы, в них повышено количество лактотрофов и соматотрофов. При электронной микроскопии были выявлены морфологические нарушения митохондрий, а также была выявлена повышенная экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1α). Таким образом, авторы предположили, что состояние псевдогипоксии, возникающее при мутациях в генах *SDHx*, может запускать каскад реакций, приводящих к опухолевой трансформации клеток аденогипофиза [15]. Также в 2015 г. была опубликована обзорная статья S. O'Toole и соавт., суммировавшая данные о 72 опубликованных случаях сочетания АГ и ФХЦ/ПГ [8]. При этом у 29% из них были найдены мутации в генах, предрасполагающих к развитию семейных ФХЦ/ПГ или АГ (*MEN1*, *RET*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHA+VHL*), у 32% отмечен отягощенный семейный анамнез и 39% были единичными случаями без подтвержденной мутации [8]. В 2018 г. была опубликована обзорная статья P. Xekouki и соавт., в которой были суммированы данные о 82 опубликованных случаях сочетания «ЗРА» [10]. У 31 пациента (37,8%) из этой когорты имелись мутации в генах, предрасполагающих к ФХЦ/ПГ или АГ. У 22 пациентов (26,8%) имелись данные о положительном семейном анамнезе, что было подозрительно на наличие наследственного эндокринного синдрома, тогда как 37 случаев (45,1%) были единичными случаями в семье; для оставшихся 28% информация о семейном анамнезе отсутствовала. Среди 82 описанных в литературе случаев в 17% имелись и выявленная мутация, и положительный семейный анамнез. Среди пациентов с выявленным генетическим дефектом очевидно преобладали мутации в генах *SDHx* (19 из 31, 61,3%), мутации в генах *MEN1* и *MAX* были второй и третьей самой частой причиной соответственно [10].

Далее мы рассмотрим отличительные особенности сочетания АГ и ФХЦ/ПГ в зависимости от выявляемых мутаций.

ГЕНЫ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА (SDHx)

Сукцинатдегидрогеназа (SDH) — это белок с двойной функцией: он играет роль в цикле Кребса (или трикарбоновых кислот), окисляя сукцинат до фумарата, а также образует комплекс II в митохондриальной респираторной цепи. Комплекс SDH состоит из 4 субъединиц (SDHA, SDHB, SDHC и SDHD) и четырех факторов сборки (SDHAF1, SDHAF2, SDHAF3, SDHAF4) [16]. Гидрофильные белковые субъединицы A и B образуют каталитическое ядро фермента и содержат сайт связывания субстрата для сукцината, в то время как гидрофобные субъединицы C и D закрепляют комплекс на внутренней митохондриальной мембране как митохондриальный комплекс II [16]. Нарушение функции сукцинатдегидрогеназного комплекса приводит к накоплению сукцината, который ингибирует пролилгидроксилазы, которые не могут гидроксигировать фактор транскрипции HIF-1 α , что приводит к транскрипции HIF-чувствительных генов и к состоянию тканевой псевдогипоксии, что, в свою очередь, ведет к опухолеобразованию за счет активации ангиогенеза, метаболизма глюкозы и выживания клеток [16]. Мутации в генах SDHx встречаются в около половине случаев наследственных ФХЦ/ПГ [9].

SDHA

Ген SDHA расположен на хромосоме 5p15.33 и кодирует субъединицу A сукцинатдегидрогеназного комплекса (по структуре является флавопротеином) [17]. В 2010 г. была описана герминальная гетерозиготная мутация в гене SDHA у пациентки с ПГ и было доказано, что SDHA, так же как и другие SDHx гены, является геном-супрессором опухолевого роста [18]. Мутации в гене SDHA (так же, как и в генах SDHC и SDHAF2) встречаются реже, чем мутации в генах SDHB и SDHD у пациентов с ФХЦ/ПГ. У пациентов с мутациями в гене SDHA чаще встречаются ПГ, чем ФХЦ, часто отсутствует семейный анамнез заболевания; характерна низкая пенетрантность [19].

В литературе описана одна семья с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ с мутацией в гене SDHA: ПГ у матери и гормонально-неактивная макроаденома гипофиза у сына, с потерей иммуногистохимического окрашивания на SDHA в обеих опухолях [20].

SDHB

Ген SDHB расположен на хромосоме 1p36.13 и кодирует субъединицу B сукцинатдегидрогеназного комплекса (по структуре является железо-сержным белком) [21]. В 2001 г. было доказано, что герминальные гетерозиготные мутации в гене SDHB являются причиной наследственных ФХЦ и ПГ [22], при этом чаще всего ПГ множественные и склонны к малигнизации [23]. В литературе описано 12 пациентов с сочетанием «ЗРА» и мутацией в гене SDHB [14, 15, 24–27]. Среди АГ преобладали пролактиномы (как макро-, так и микроаденомы), также встречались соматотропиномы и гормонально-неактивные аденомы. В большинстве случаев встречались ПГ головы и шеи (в том числе злокачественные), в одном случае была выявлена ФХЦ. В ряде случаев описаны пациенты с изолированными АГ и мутациями в гене SDHB, при этом у родственников первой линии родства также имелись ПГ [14, 28–30]. Также

описан один случай карциномы гипофиза у пациентки с мутацией в гене SDHB и ПГ в анамнезе [31].

SDHC

Ген SDHC расположен на хромосоме 1q21 и кодирует субъединицу C сукцинатдегидрогеназного комплекса [32]. В 2000 г. было доказано, что мутации в гене SDHC являются причиной наследственных ПГ [33]. В литературе описано два случая пациентов с синдромом «ЗРА» и мутациями в гене SDHC [12, 14]. В обоих случаях имелись макропролактиномы и ПГ головы и шеи.

SDHD

Ген SDHD расположен на хромосоме 11q23 и кодирует субъединицу D сукцинатдегидрогеназного комплекса [34]. В 2000 г. было доказано, что мутации в гене SDHD являются причиной наследственных ФХЦ и ПГ [34]. SDHD был первым среди SDHx генов, ассоциированным с ФХЦ/ПГ. В литературе описано 6 случаев пациентов с синдромом «ЗРА» и мутациями в гене SDHD [13, 35–38]. В трех случаях были выявлены макропролактиномы, в двух — макросоматотропиномы, в одном — гормонально-неактивная макроаденома гипофиза. У всех пациентов были выявлены ПГ (преимущественно головы и шеи, но также брюшной полости и таза), в трех случаях они сочетались с ФХЦ [13, 35–38].

SDHAF2

Ген SDHAF2 расположен на хромосоме 11q13.1 и кодирует один из факторов сборки сукцинатдегидрогеназного комплекса [39]. В 2009 г. было доказано, что мутации в гене SDHAF2 являются причиной наследственных ПГ [39]. В литературе описан один пациент с макросоматотропиномой и ПГ головы и шеи и вариантом в 5'UTR регионе гена SDHAF2 [14].

В целом следует отметить, что среди носителей мутаций в генах SDHx у пациентов с мутациями в гене SDHB самый высокий риск развития злокачественных ФХЦ/ПГ, у пациентов с мутациями в гене SDHD самая высокая пенетрантность [40]. При мутациях в генах SDHx, помимо ФХЦ/ПГ и АГ, могут возникать гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСТ, gastro-intestinal stromal tumors, GIST) и почечно-клеточный рак. Следует отметить, что при исследовании большой когорты случаев АГ мутации в генах SDHx практически не выявлялись (0,3%) [41].

МУТАЦИИ В ГЕНЕ MAX. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 5 ТИПА?

Ген MAX расположен на хромосоме 14q23.3 и кодирует MYC-ассоциированный фактор X, который является транскрипционным фактором типа лейциновой молнии и членом семейства белков MYC/MAX/MSD, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [7]. В 2011 г. было показано, что мутации в гене MAX предрасполагают к развитию наследственных ФХЦ/ПГ, при этом опухоли расположены в брюшной полости/забрюшинном пространстве, преобладает нормометнефринный тип секреции, в 50% случаев опухоли двусторонние (синхронные или асинхронные), в 40% случаев выявляется положительный семейный анамнез [7, 9]. В 2012 г. N. Burnichon и соавт. описали когорту пациентов

с мутациями в гене *MAX* и ФХЦ/ПГ, где у одного пациента также была выявлена АГ (без указания подробностей) [42]. Также на этой когорте было показано, что у носителей мутаций могут развиваться другие опухоли (рак молочной железы, онкоцитома почки, рак почки, плоскоклеточный рак языка) [42]. В 2017 г. K. Roszko и соавт. впервые описали клинический случай сочетания пролактиномы и двусторонней ФХЦ [43], а в 2018 г. A. Daly и соавт. представили еще три случая сочетания АГ и ФХЦ вследствие мутаций в гене *MAX* [44]. В последующем у одного члена этой семьи также была выявлена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы [45]. Пятый случай был описан A. Kobza и соавт. в 2018 г. [46]. В 2020 г. A. Seabrook и соавт. описали две семьи с мутациями в гене *MAX*, которые были примечательны не только наличием АГ и ФХЦ/ПГ (злокачественных в некоторых случаях), но и наличием множества других опухолей (паравертебральная ганглионеврома, нейробластома, множественные аденомы околощитовидных желез, хондросаркома, мультифокальный рак легких) [47]. Это позволило авторам выдвинуть предположение, что ген *MAX* может быть новым геном, ответственным за развитие МЭН, и предложили термин синдром МЭН 5 типа [47]. Нами также был описан случай сочетания АГ (пролакто-соматотропиномы) и двусторонних асинхронных ФХЦ у пациентки с анамнезом семейной акромегалии [48]. Отмечаются некоторые клинические особенности пациентов с синдромом «ЗРАС» и мутациями в гене *MAX*. Среди АГ встречаются как макро-, так и микроаденомы, при этом по типу секреции выявлялись только пролактиномы и соматотропиномы. У большинства пациентов выявлялись двусторонние ФХЦ (как синхронные, так и асинхронные, иногда множественные). В работе A. Seabrook и соавт. был описан случай акромегалии неясной этиологии (либо вследствие АГ, либо вследствие ПГ, продуцирующей гормон роста — рилизинг-гормон) [47].

ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Синдром МЭН-1 возникает вследствие мутаций в гене *MEN1* и характеризуется развитием опухолей околощитовидных желез, поджелудочной железы, АГ, а также опухолей надпочечников [49]. ФХЦ были описаны у пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 в менее чем 1% случаев [49], при этом в литературе описано лишь 4 пациента с генетически подтвержденным МЭН-1 и сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ, помимо других МЭН-1-ассоциированных опухолей [14]. По типу АГ были представлены пролактиномами или соматопролактиномами, в трех случаях имели место ФХЦ и в одном — ПГ в брюшной полости [14]. В одном из этих случаев в ткани ФХЦ были доказаны потеря гетерозиготности в локусе *MEN1* и отсутствие иммуногистохимического окрашивания на менин, что позволило сделать вывод о роли менина в развитии ФХЦ [14]. Кроме того, было описано еще несколько пациентов с МЭН-1 и ФХЦ/ПГ, но без АГ [8].

Синдром МЭН 2А и 2В типов (МЭН-2) возникает вследствие мутаций в гене *RET* и характеризуется развитием медуллярного рака щитовидной железы, ФХЦ, опухолей околощитовидных желез, а также марфаноподобной внешности и ганглионевром слизистых при МЭН-2В [50]. Было описано два случая сочетания АГ и ФХЦ/ПГ при мутации в гене *RET*, в обоих случаях АГ были гормональ-

но-активными (кортикотропинома и соматотропинома), однако анализ тканей АГ не проводился [51, 52]. Еще в одном случае с доказанной мутацией в гене *RET* имелась АГ (соматотропинома), но без ФХЦ/ПГ, при этом анализ тканей АГ также не проводился [53]. Таким образом, случаи АГ в рамках МЭН-2 были описаны, однако роль *RET* в развитии АГ до сих пор не доказана.

Синдром фон Гиппеля–Линдау возникает вследствие мутаций в гене *VHL* и характеризуется развитием гемангиобластом центральной нервной системы, гемангиом сетчатки, кист или рака почек, кист или нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а также ФХЦ/ПГ [54]. АГ не являются компонентом синдрома, однако в литературе описан случай развития агрессивной смешанной соматопролактиномы у 15-летнего пациента с генетически доказанным синдромом [55]. В ткани опухоли не было выявлено потери гетерозиготности в локусе *VHL* [14]. С учетом частоты обследования ЦНС у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау отсутствие выявления АГ в большинстве случаев свидетельствует, скорее, о возможном случайном сочетании.

В 2020 г. описан клинический случай сочетания акромегалии и ПГ шеи у 61-летней женщины с вариантом неопределенного значения в интроне 2 гена *TMEM127* c245-10C>G [56]. Ген *TMEM127* расположен на хромосоме 2q11.2, описан в 2005 г., и мутации в нем выявлены при семейных ФХЦ и ПГ [57].

Случаев сочетания АГ и ФХЦ/ПГ у пациентов с мутациями в гене *CDKN1B* (синдром МЭН 4 типа (МЭН-4)), мутациями в гене *AIP* (семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA)), у пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (мутации в гене *NF1*) описано не было.

Краткое описание наследственных синдромов, ассоциированных с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ, представлено в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярные механизмы сочетанного развития эндокринных опухолей в целом до сих пор остаются малоизученными. Синдром сочетания АГ и ФХЦ/ПГ (синдром «ЗРАС») является относительно недавно описанным состоянием (по сравнению с классическими синдромами МЭН-1 и МЭН-2). Как показал анализ опубликованных в литературе случаев, чаще вклад в сочетанное развитие АГ и ФХЦ/ПГ вносят гены, ответственные за развитие семейных ФХЦ/ПГ (*SDHx*, *MAX*, *TMEM127*), тогда как среди генов, ответственных за развитие семейных АГ, только для *MEN1* была доказана его роль в развитии обоих типов опухолей. Каким образом мутации в генах, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, могут приводить к развитию АГ, каскад каких реакций запускается при этом и каким образом можно объяснить тканевую специфичность развития этих опухолей, в настоящее время неясно.

Таким образом, при наличии ФХЦ/ПГ, особенно при наличииотягощенного семейного анамнеза, следует обратить внимание на любые симптомы, которые могут указывать на гиперсекрецию гормона роста или пролактина, а также на нарушение зрения, поскольку большинство АГ в контексте синдрома «ЗРАС» являются макроаденомами, секреторирующими пролактин или гормон роста, или гормонально-неактивными аденомами.

Таблица 1. Наследственные синдромы, в рамках которых могут возникать сочетания АГ и ФХЦ/ПГ (адаптировано из 58 и 59)

Ген	Хромо-сома	Синдром	Другие клинические проявления	Насле-дование	Злокаче-ственные ФХЦ/ПГ	Локализация				
						Односторонняя ФХЦ	Двусторонние ФХЦ	ПГ таза, брюшной полости, грудной клетки	ПГ головы и шеи	Множественные ПГ
<i>SDHD</i>	11q23	Семейные параганглиомы 1 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (+), рак почки (+)	АД*	+	+	-	++	+++	+++
<i>SDHAF2</i>	11q13.1	Семейные параганглиомы 2 типа	-	АД*	-	-	-	-	+++	++
<i>SDHC</i>	1q21	Семейные параганглиомы 3 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (++) , рак почки (+)	АД	+	+	-	+	++	+
<i>SDHB</i>	1p36.1	Семейные параганглиомы 4 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (++) , рак почки (+++)	АД	+++	++	+	+++	++	++
<i>SDHA</i>	5p15	Семейные параганглиомы 5 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (+++), рак почки (+)	АД	-	-	-	+	+	-
<i>TMEM127</i>	2q11	-	Рак почки	АД	-	+++	++	+	+	+
<i>MAX</i>	14q23.3	-	Рак молочной железы, онкоцитома почки, рак почки, плоскоклеточный рак языка, паравerteбральная ганглионеврома, нейробластома, множественные аденомы околощитовидных желез, хондросаркома, мультифокальный рак легких	АД*	+	++	++	+	-	-
<i>MEN1</i>		МЭН-1	Опухоли околощитовидных желез, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоли надпочечников и др.	АД	-	+	-	+	-	-
<i>RET</i>	10q11.2	МЭН-2А МЭН-2В	Медуллярный рак щитовидной железы, опухоли околощитовидных желез. Для МЭН-2А — амилоидоз кожи Для МЭН-2В — невриномы слизистых, марфаноподобная внешность	АД	-	++	++	-	-	-
<i>VHL</i>	3p25-26	Синдром фон Гиппеля–Линдау	Гемангиобластомы центральной нервной системы, гемангиомы сетчатки, светлоклеточный рак почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	АД	+	++	+++	+	+	+

Сокращения: АД — аутосомно-доминантное; АД* — аутосомно-доминантное, отцовское наследование; + — редко; ++ — часто; +++ — очень часто.

Некоторые критерии, такие как более молодой возраст начала симптомов, двусторонняя локализация опухолей и положительный семейный анамнез, могут указывать на наличие наследственного синдрома. Генетическая верификация диагноза целесообразна с применением технологий высокопроизводительного секвенирования (секвенирование панелей, содержащих все известные

гены, ассоциированные с ФХЦ/ПГ и АГ, либо полноэкзомное секвенирование). Несмотря на выявление ряда генетических причин сочетания «ЗРАs», причина развития значительного количества случаев остается невыясненной, что позволяет предположить, что новые гены, ассоциированные с синдромом «ЗРАs», еще предстоит идентифицировать.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00398).

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

Участие авторов. Мамедова Е.О., Лисина Д.В. — поиск источников литературы, написание текста статьи; Белая Ж.Е. — редактирование, 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

- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29-41. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009965803750>
- Etakbe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479-484. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
- Ebbehoj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2251-e2261. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa965>
- Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):553-561. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1143-5930>
- Мамедова Е.О., Пржиалковская Е.Г., Пигарова Е.А., и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы Эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №4. — С. 51-59. [Mamedova EO, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, et al. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(4):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460438-46>
- Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011;43(7):663-667. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.861>
- O'Toole SM, Dénes J, Robledo M, et al. 15 Years of paraganglioma: The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):T105-T122. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0241>
- Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>
- Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, et al. The 3PAs: An update on the association of pheochromocytomas, paragangliomas, and pituitary tumors. *Horm Metab Res.* 2019;51(7):419-436. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0661-0341>
- Iversen K. Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1952;142(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1952.tb13837.x>
- López-Jiménez E, de Campos JM, Kusak EM, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(6):906-910. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03368.x>
- Xekouki P, Pacak K, Almeida M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E357-E366. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1179>
- Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E531-E541. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3399>
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E710-E719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4297>
- Moreno C, Santos RM, Burns R, Zhang WC. Succinate dehydrogenase and ribonucleic acid networks in cancer and other diseases. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3237. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113237>
- Baysal BE, Lawrence EC, Ferrell RE. Sequence variation in human succinate dehydrogenase genes: evidence for long-term balancing selection on SDHA. *BMC Biol.* 2007;5(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-12>
- Burnichon N, Brière JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2010;19(15):3011-3020. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq206>
- van der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CMJ, et al. Clinical aspects of SDHA-related pheochromocytoma and paraganglioma: A nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):438-445. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01762>
- Dwight T, Mann K, Benn DE, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1103-E1108. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1400>
- Au HC, Ream-Robinson D, Bellew LA, et al. Structural organization of the gene encoding the human iron-sulfur subunit of succinate dehydrogenase. *Gene.* 1995;159(2):249-253. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(95\)00162-y](https://doi.org/10.1016/0378-1119(95)00162-y)
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma [published correction appears in *Am J Hum Genet* 2002;70(2):565]. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):49-54. doi: <https://doi.org/10.1086/321282>
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003;63(17):5615-5621.
- Gorospe L, Cabañero-Sánchez A, Muñoz-Molina GM, et al. An unusual case of mediastinal paraganglioma and pituitary adenoma. *Surgery.* 2017;162(6):1338-1339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.003>
- Efstathiadou ZA, Sapranidis M, Anagnostis P, Kita MD. Unusual case of Cowden-like syndrome, neck paraganglioma, and pituitary adenoma. *Head Neck.* 2014;36(1):E12-E16. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23420>
- Guerrero-Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, et al. Pituitary adenoma associated with pheochromocytoma/paraganglioma: A new form of multiple endocrine neoplasia. Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):506-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.007>
- Saavedra A, Lima J, Castro L, et al. Malignant paraganglioma and somatotropinoma in a patient with germline SDHB mutation-genetic and clinical features. *Endocrine.* 2019;63(1):182-187. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1726-x>
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):827-836. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1862>
- Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, et al. A patient with a germline SDHB mutation presenting with an isolated pituitary macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:18-0078. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0078>
- Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med.* 2019;69(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.005>
- Tufton N, Roncaroli F, Hadjideemetriou I, et al. Pituitary carcinoma in a patient with an SDHB mutation. *Endocr Pathol.* 2017;28(4):320-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9474-7>
- Niemann S, Steinberger D, Müller U. PGL3, a third, not maternally imprinted locus in autosomal dominant paraganglioma. *Neurogenetics.* 1999;2(3):167-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s100480050078>

33. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet.* 2000;26(3):268-270. doi: <https://doi.org/10.1038/81551>
34. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000;287(5454):848-851. doi: <https://doi.org/10.1126/science.287.5454.848>
35. Papathomas TG, Gaal J, Corssmit EP, et al. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: a clinicopathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0623>
36. Varsavsky M, Sebastián-Ochoa A, Torres Vela E. Coexistence of a pituitary macroadenoma and multicentric paraganglioma: a strange coincidence. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(3):154-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.02.009>
37. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(6):C33-C40. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0118>
38. Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma: An unusual association in a patient with an SDHD mutation. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16594. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016594>
39. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science.* 2009;325(5944):1139-1142. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1175689>
40. Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, et al. New insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):594. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14030594>
41. Gill AJ, Toon CW, Clarkson A, et al. Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):560-566. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000149>
42. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2828-2837. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0160>
43. Roszko KL, Blouch E, Blake M, et al. Case report of a prolactinoma in a patient with a novel MAX mutation and bilateral pheochromocytomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1401-1407. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00135>
44. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):L37-L42. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0065>
45. Petignot S, Daly AF, Castermans E, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm Associated with a Familial MAX Deletion. *Horm Metab Res.* 2020;52(11):784-787. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1186-0790>
46. Kobza AO, Dizon S, Arnaout A. Case report of bilateral pheochromocytomas due to a novel MAX mutation in a patient known to have a pituitary prolactinoma. *AACE Clin Case Rep.* 2018;4(6):e453-456. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0146>
47. Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB, et al. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):1163-1182. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa957>
48. Mamedova E, Vasilyev E, Petrov V, et al. Familial acromegaly and bilateral asynchronous pheochromocytomas in a female patient with a MAX mutation: A case report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:14-19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.683492>
49. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
50. van Treijen MJ, de Vries LH, Hertog D, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022.
51. Heinlen JE, Buethe DD, Culkin DJ, Slobodov G. Multiple endocrine neoplasia 2a presenting with pheochromocytoma and pituitary macroadenoma. *ISRN Oncol.* 2011;2011:1-4. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/732452>
52. Naziat A, Karaviti N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(6):966-968. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12072>
53. Saito T, Miura D, Taguchi M, et al. Coincidence of multiple endocrine neoplasia type 2A with acromegaly. *Am J Med Sci.* 2010;340(4):329-331. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e73fba>
54. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-2067. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
55. Tudorancea A, François P, Trouillas J, et al. Von Hippel-Lindau disease and aggressive GH-PRL pituitary adenoma in a young boy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(1):37-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2011.12.001>
56. Stütz B, Korbonits M, Kothbauer K, et al. Identification of a TMEM127 variant in a patient with paraganglioma and acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2020;2020:1-4. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0119>
57. Dahia PL, Hao K, Rogus J, et al. Novel pheochromocytoma susceptibility loci identified by integrative genomics. *Cancer Res.* 2005;65(21):9651-9658. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1427>
58. MacFarlane J, Seong KC, Bisambar C, et al. A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: Beyond pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(5):528-538. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14289>
59. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):165-175. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12071>

Рукопись получена: 15.11.2022. Одобрена к публикации: 25.11.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [**Elizaveta O. Mamedova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

Лисина Дарья Валентиновна [Daria V. Lisina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-6068>; SPIN-код: 8500-0247; e-mail: lis_dv@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Лисина Д.В., Белая Ж.Е. Редкие формы наследственных новообразований эндокринной системы: аденома гипофиза в сочетании с феохромоцитомой и/или параганглиомой // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13196>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Lisina DV, Belaya ZE. Rare forms of hereditary endocrine neoplasia: co-existence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(2):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13196>

АКРОМЕГАЛИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУГОУХОСТИ



© Л.К. Дзеранова¹, Л.И. Лепешкина², А.С. Шутова¹, М.А. Перепелова^{1*}, Е.А. Пигарова¹, В.Н. Азизян¹, П.В. Акопян¹, Е.Г. Пржиалковская¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Акромегалия — мультифакторное нейроэндокринное заболевание, обусловленное гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ). Более чем в 95% случаев акромегалия является следствием СТГ-секретирующей аденомы гипофиза. У пациентов с данным нейроэндокринным заболеванием медленно развивающийся симптомокомплекс может долгое время проявляться лишь сопутствующими патологическими состояниями, в том числе нарушениями слуховой функции в виде тугоухости. Трудности дифференциальной диагностики между осложнениями акромегалии и аналогичными нарушениями в виде самостоятельных нозологий на догоспитальном этапе обуславливают важность настоятельности врачей смежных специальностей в отношении эндокринной патологии.

Нами представлен клинический случай улучшения слуховой функции на фоне комбинированного оперативного и консервативного лечения пациентки с макроаденомой гипофиза, акромегалией и тугоухостью.

Пациентка с активной стадией акромегалии и макроаденомой гипофиза размерами 57×35×32 мм с анте-, супра-, инфра-, параселлярным распространением (Knosp III(D), Knosp IV(S)) отмечала нарушение слуховой функции. Консультирована отоларингологом, диагностирована сенсоневральная тугоухость справа — 3-й степени, слева — 1-й степени. Пациентке проведено хирургическое лечение аденомы гипофиза, в раннем послеоперационном периоде отметила значительное улучшение слуховой функции. Через полгода проведена повторная аудиометрия, отмечен выраженный регресс поражений органов слуха.

Описанный нами случай указывает на обратимость редкого осложнения акромегалии — тугоухости и важность междисциплинарного подхода в ведении пациентов с данной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; тугоухость; соматотропный гормон; инсулиноподобный фактор роста 1; аденома гипофиза.

ACROMEGALY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HEARING LOSS

© Larisa K. Dzeranova¹, Lyudmila I. Lepeshkina², Aleksandra S. Shutova¹, Margarita A. Perepelova^{1*}, Ekaterina A. Pigarova¹, Vilen N. Azizyan¹, Pavel V. Akopyan¹, Elena G. Przhialkovskaya¹, Galina A. Melnichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Acromegaly is a multifactorial neuroendocrine disease caused by hyperproduction of growth hormone (GH). In more than 95% of cases the reason of acromegaly the GH-secreting pituitary adenoma. In patients with this neuroendocrine disease, a slowly developing complex of symptom can manifest with concomitant pathological conditions, including auditory function disorders. Diagnostic difficulties of acromegaly at the ambulatory stage determine the importance of doctor's awareness in different medical specialties.

Here we demonstrate a clinical case of the improvement of the auditory function due to combined surgical and medical treatment of a patient with the pituitary macroadenoma, acromegaly and hearing loss.

Anamnesis features: a patient with an active stage of acromegaly and a pituitary macroadenoma measuring 57×35×32 mm with ante-, supra-, infra-, parasellar spread, (Knosp III(D), Knosp IV(S)) noted a violation of auditory function. She was consulted by an otolaryngologist, sensorineural hearing loss on the right of the 3rd degree was diagnosed, on the left of the 1st degree. The patient underwent surgical treatment of pituitary adenoma, noted a significant improvement in auditory function in the early postoperative period. Six months later, repeated audiometry was performed, marked regression of hearing damage was noted.

The case described by us indicates the reversibility of a rare complication of acromegaly — hearing loss and the importance of an interdisciplinary approach in the management of patients with this pathology.

KEYWORDS: acromegaly; hearing loss; somatotropin; insulin-like growth factor 1; pituitary adenoma.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Акромегалия представляет собой орфанную патологию, развивающуюся вследствие гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ), чаще всего обусловленной наличием аденомы гипофиза. Рецепторы СТГ встречаются почти во всех тканях организма, вследствие чего клинические проявления его избытка наблюдаются со стороны различных органов и систем [1].

Наиболее частыми осложнениями акромегалии являются патология сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-суставной систем и углеводного обмена, при этом данных, описывающих развитие нарушений слуха на фоне акромегалии, недостаточно [2]. Проявления аденомы могут имитировать под клиническую картину тугоухости. Известно, что поражения слухового аппарата могут проявляться в форме тугоухости по сенсоневральному, кондуктивному и смешанному типам. Информация о наличии слуховых нарушений вследствие акромегалии подтверждается некоторыми исследованиями, но их небольшое количество затрудняет оценку распространенности [3, 4, 5]. Патогенетически развитие тугоухости может быть обусловлено гипертрофией височной кости вследствие гиперпродукции гормона роста с последующим поражением слухового анализатора внутреннего уха. Сенсоневральный компонент, вероятнее всего, объясняется отеком слухового нерва и нарушением его микроциркуляции.

Нарушения слухового аппарата, в отличие от частых осложнений акромегалии, предположительно объясняются особенностями топографо-анатомического расположения опухоли, а также направлением и характером роста аденомы (распространением в носоглотку, сдавлением слухового нерва).

В настоящее время в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по акромегалии аудиометрия и другие методы исследования слуха не являются обязательными этапами диагностики осложнений [6], в связи с чем нарушения работы слухового аппарата могут остаться незамеченными. Пациенты зачастую обращаются в первую очередь к специалистам смежных областей, в том числе, к врачам-оториноларингологам.

Данный клинический случай демонстрирует важность междисциплинарного подхода в дифференциальной диагностике и лечении тугоухости при акромегалии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 29 лет, впервые обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в марте 2022 г. с жалобами на головную боль, общую слабость, укрупнение черт лица, увеличение пальцев рук и увеличение размера ноги, снижение слуха и остроты зрения, затрудненное носовое дыхание, шум в голове преимущественно в ночное время, запоры, храп и боль в коленных суставах.

Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с 2018 г., когда начали беспокоить нарушение менструального цикла, повышенная потливость и угревая сыпь. Тогда же пациентка обратилась к гинекологу, был назначен комбинированный гормональный контрацептивный препарат, содержащий дроспиренон

30 мг+ этинилэстрадиол 0,02 мг + кальция левомефолат 0,451 мг, на фоне приема которого отмечена нормализация цикла, однако при отмене препарата регулярность менструаций вновь нарушилась.

В 2020 г. появились головные боли, однако за медицинской помощью не обращалась. В 2021 г. начала отмечать изменения черт лица, увеличение размеров кистей рук и стоп, снижение зрения и ухудшение слуха, в связи с чем проведено обследование по месту жительства. Выявлено повышение уровня СТГ в сыворотке крови до 200 нг/мл, пролактина (ПРЛ) до 1171 мкМЕ/мл (норма до 496). Отмечено нарушение углеводного обмена: гликемия натощак 6,9 ммоль/л (уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} — 6,6%), что также характерно для акромегалии.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которая позволила визуализировать кистозно-солидное образование — аденому гипофиза больших размеров, 57×35×32 мм, локализованную в полости турецкого седла и распространяющуюся в область супраселлярной цистерны, в пазуху клиновидной кости и кавернозные синусы (рис. 1). Кроме этого, отмечена инвазия образования в область верхушки правой орбиты, задние ячейки решетчатой кости справа и носоглотку, с сужением ее просвета на одну треть. Аденома смещала и компримировала перекрест зрительных нервов, воронка и задняя доля гипофиза не дифференцировались. Степень инвазии аденомы соответствовала III(D), IV(S) степени в соответствии со шкалой Knosp.

Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Учитывая характер жалоб и фенотипические признаки акромегалии, проведено повторное определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — 645,2 нг/мл (до 311) и СТГ более 80 нг/мл (до 6,9), что подтвердило активную стадию акромегалии. Также выявлено повышение уровня ПРЛ до 1086 мЕд/л при верхней границе референсных значений до 500.

В связи с жалобами на заложенность носа и снижение слуха был проведен осмотр врачом-оториноларингологом. По результатам риноскопии отмечено сужение носовых ходов за счет искривления носовой перегородки и отека слизистой оболочки носовых раковин с обеих сторон. Также на основании проведенной аудиометрии (рис. 1) диагностирована хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость справа — III степени, слева — I степени.

По итогам проведенных исследований установлен диагноз: Акромегалия, активная стадия; макроаденома гипофиза с анте-, супра-, инфра-, параселлярным распространением. Уточнить генез выявленной у пациентки гиперпролактинемии на момент исследования не представлялось возможным, поскольку она могла быть обусловлена смешанной гормональной активностью аденомы, stalk-эффектом вследствие компрессии аденомой воронки гипофиза или сочетанием обеих причин.

Пациентка консультирована нейрохирургом, принято решение о необходимости проведения оперативного лечения в объеме трансназальной аденомэктомии.

При удалении аденома представляла собой образование беловато-серого цвета, мягкой консистенции с небольшим кистозным компонентом, занимавшее всю полость турецкого седла, распространявшееся в инфра-

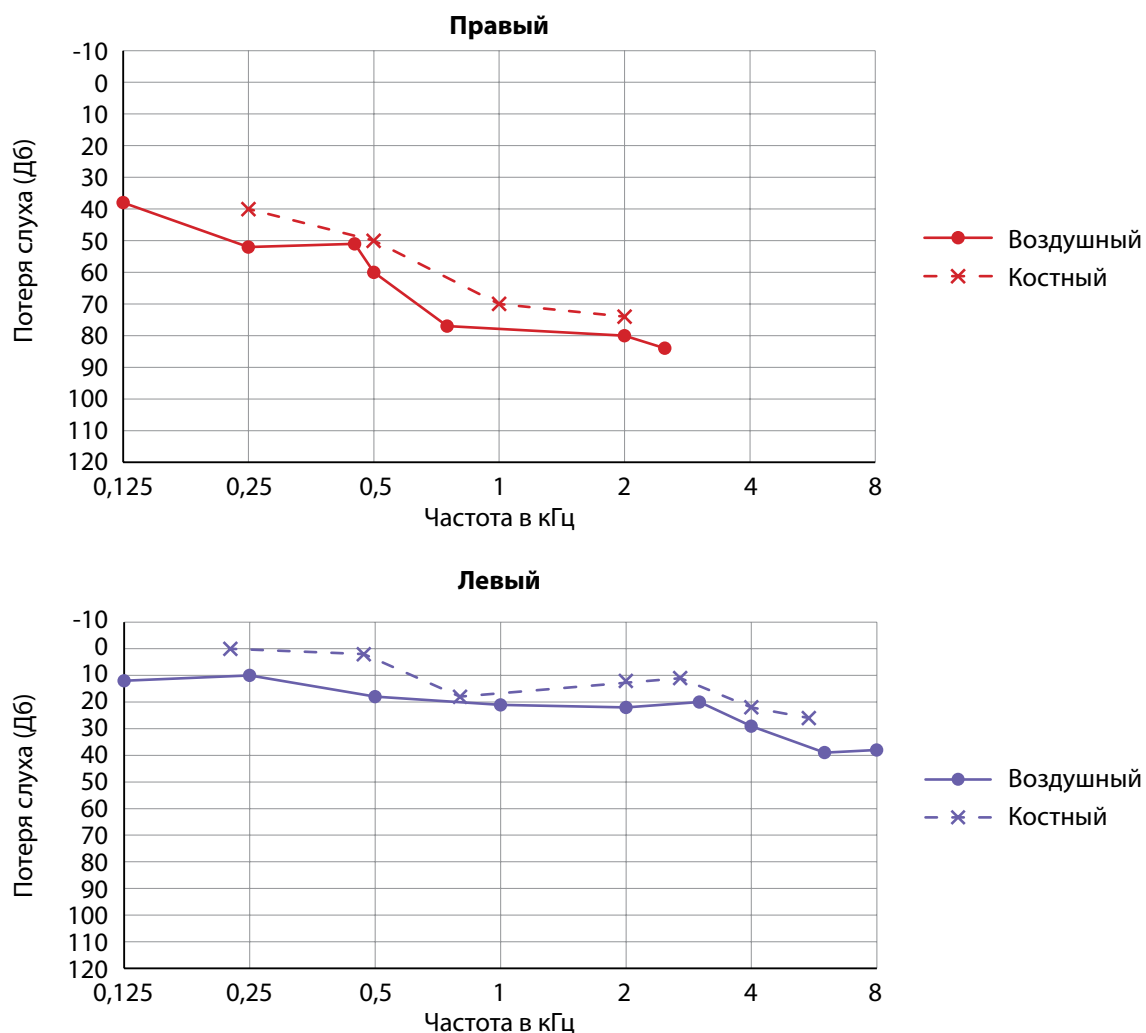


Рисунок 1. Аудиограмма до операции.

Сенсоневральная тугоухость справа — III степени, слева — I степени. дБ — децибел, кГц — килогерц.

и супраселлярном направлении и прораставшее медиальную стенку левого кавернозного синуса с множественными участками поверхностной инвазии твердой мозговой оболочки в области турецкого седла.

При последующем проведении иммуногистохимического исследования ткани опухоли использованы панели антител к СТГ, ПРЛ, низкомолекулярному цитокератину CAM 5.2, соматостатиновым рецепторам 2-го и 5-го типа. Выявлена умеренно выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа на мембране до 80% опухолевых клеток (6 баллов по IRS), умеренно выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 5-го подтипа на мембране более 80% опухолевых клеток (8 баллов по IRS), экспрессия ПРЛ — в единичных опухолевых клетках. Клиническая картина и результаты иммуногистохимического анализа указывают на наличие редкогранулированной соматотрофной опухоли, характеризующейся инвазивным ростом и изначальной резистентностью к аналогам соматостатина 1-й генерации. Повышение уровня ПРЛ связано не с наличием лактотрофного компонента, а со сдавлением ножки гипофиза.

В послеоперационном периоде данных за вторичный гипотиреоз, несахарный диабет, вторичную надпочечниковую недостаточность получено не было, выявлен вторичный гипогонадизм. При этом пациентка отчетли-

во отметила улучшение слуха уже в первый день после операции. Уровень СТГ в ходе проведенного перорального глюкозотолерантного теста через 7 дней после операции остался не подавленным, вследствие чего диагностировано отсутствие ремиссии акромегалии, инициирована медикаментозная терапия аналогами соматостатина длительного действия (Октреотид Лонг 20 мг 1 раз в 28 дней), агонистами дофамина (Каберголин 0,5 мг 1 раз в неделю).

Через полгода после оперативного лечения пациентке проведена повторная аудиометрия (рис. 3), по данным которой подтверждена положительная динамика относительно улучшения слуховой функции: установлен диагноз двусторонней хронической сенсоневральной тугоухости I степени.

По данным лабораторных исследований уровень ПРЛ на терапии агонистами дофамина — 182,5 мЕд/л (94–500), коррекции дозы не потребовалось. Также диагностирована резистентность к аналогам соматостатина — ИФР-1 634,1 нг/мл (78–311), инициирована терапия препаратом из класса антагонистов рецептора СТГ — пэгвисомантом 15 мг подкожно ежедневно. При контроле в динамике через 3 дня наблюдались хорошая переносимость препарата, улучшение общего самочувствия и слуховой функции.

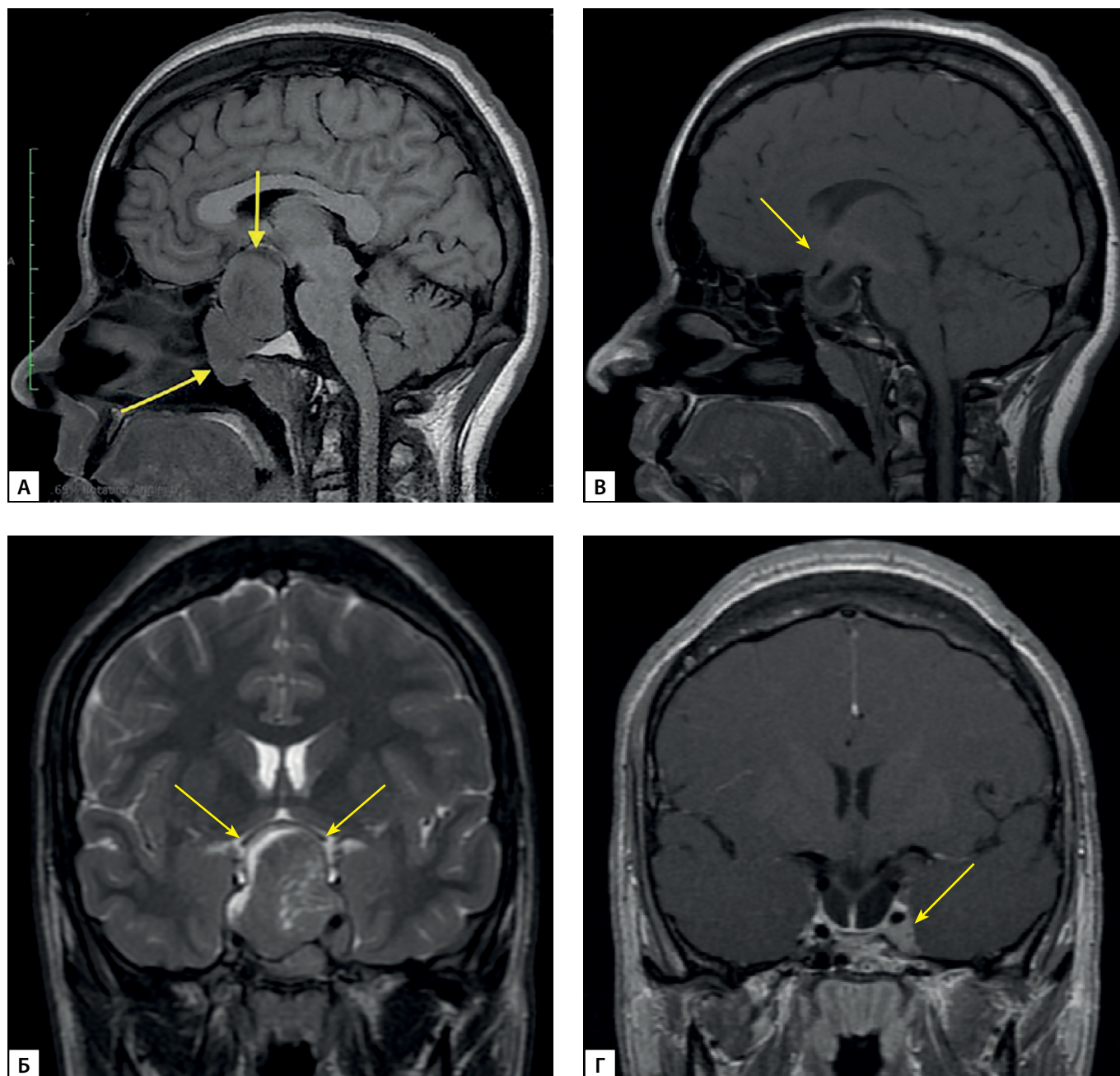


Рисунок 2. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием

А, Б — макроаденома гипофиза до операции. Сагиттальная и фронтальная проекции соответственно; В, Г — Послеоперационные изменения, остаточная ткань аденомы. Сагиттальная и фронтальная проекции соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с акромегалией тугоухость может носить различный характер. При поражении структур среднего уха или барабанной перепонки развивается картина кондуктивной тугоухости, при нарушениях во внутреннем ухе или в улитке — сенсоневральной [7]. Развитие тугоухости по сенсоневральному типу предполагаемо, по данным источников литературы, происходит вследствие гипертрофии височной кости и последующего сужения внутреннего слухового прохода [3]. В литературе встречаются описания случаев интраселлярной инвазии аденомы гипофиза в носоглотку с последующей дисфункцией слуховых труб и нарушением вентиляции барабанной полости [5]. Также развитие сенсоневраль-

ной тугоухости у пациентов с акромегалией может быть обусловлено поражением вышележащих структур, в том числе ствола и подкорковых центров головного мозга, являющихся частью слухового анализатора. W. Pilecki и соавт. отметили, что снижение миелинизации слуховых путей ствола мозга, вероятно, возникает из-за изменений в метаболизме глюкозы, что также характерно для пациентов с акромегалией и может вызывать поражение слухового аппарата [8]. E.C. Kuan и соавт. провели исследование пациентов с акромегалией после хирургического лечения и указывают, что механизм возникновения сенсоневральной тугоухости неизвестен [9].

Возникновение кондуктивной тугоухости объясняется отосклерозом и гипертрофией слуховых косточек, возможно, в результате действия СТГ [4].

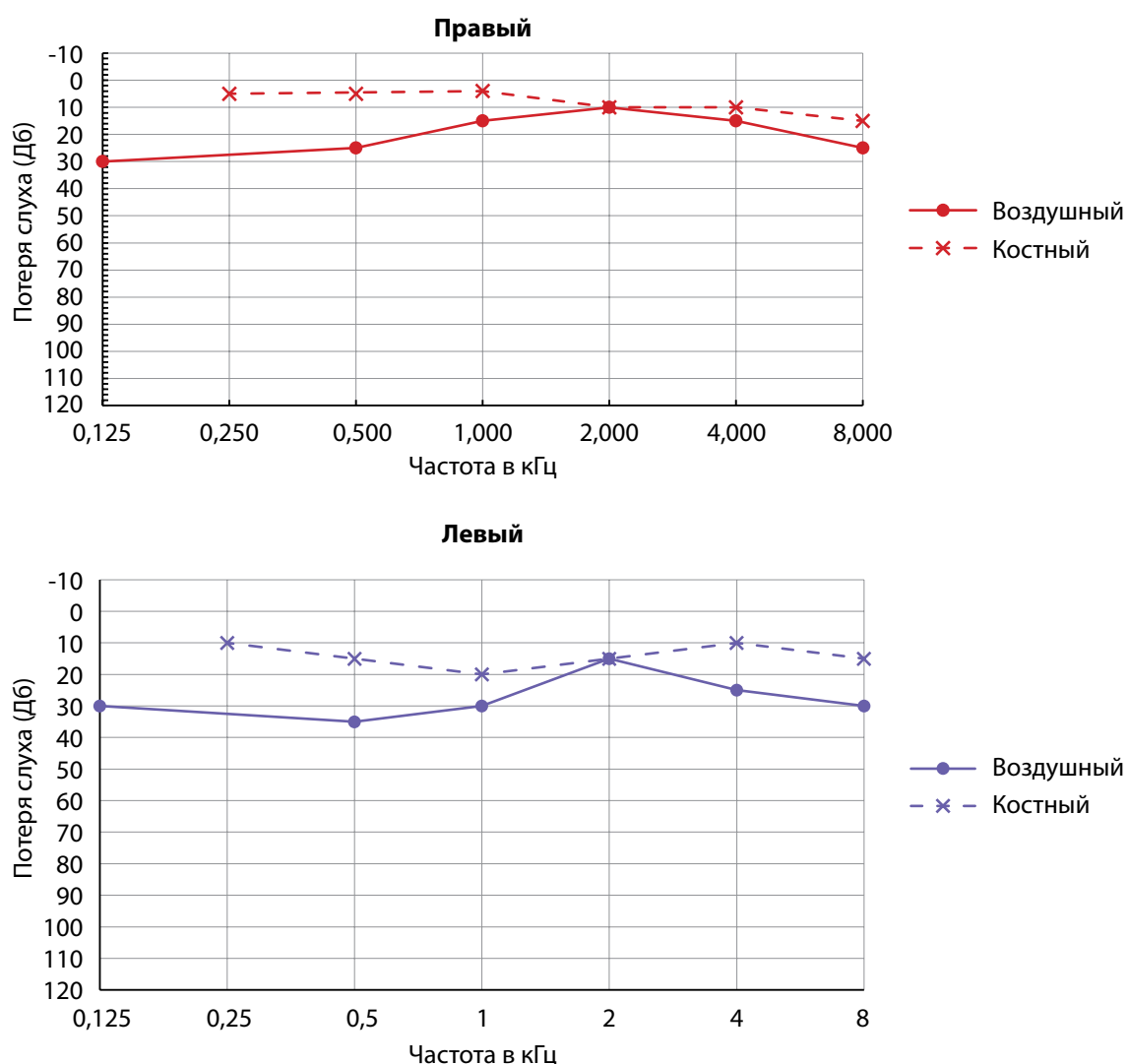


Рисунок 3. Аудиограмма после операции.

Двусторонняя сенсоневральная тугоухость I степени. Дб — децибел, кГц — килогерц.

В исследовании 2016 г. S. Tabur и соавт. проводилось обследование органов слуха у 41 пациента с акромегалией, среди которых у 13 (32%) выявлена тугоухость, из них у 54% — по сенсоневальному, у 46% — кондуктивному типу [5]. У пациентов с акромегалией показатели аудиометрии были хуже, чем в контрольной группе, выявлена связь нарушений слуховой функции с высокими уровнями СТГ и ИФР-1. Разрастание мягких тканей и костных структур в эпифаринксе и евстасиевой трубе рассматривается как причина обструкции евстасиевой трубы, приводящей к дисфункции среднего уха при акромегалии и в конечном итоге — тугоухости. Также авторы отмечают нарушение сокращения стременной мышцы, вероятно, за счет отосклероза, что может быть также связано с поражением черепно-мозговых нервов и центральных структур головного мозга на фоне снижения миелинизации нервов из-за метаболических нарушений. [5].

K. Audin и соавт. провели исследование 43 пациентов с диагностированной акромегалией, где на основании результатов аудиометрии и КТ были выявлены случаи кондуктивной (9%), сенсоневральной (30%) и смешанной (18%) тугоухости [10]. Вероятными причинами появления данной симптоматики являются

нарушенная вентиляция среднего уха, сужение внутреннего слухового прохода, фиксация головки молоточка и изменения плотности ткани слуховых косточек. В данном клиническом случае улучшение слуховой функции, вероятнее всего, обусловлено уменьшением отека слухового нерва после удаления основного объема опухоли. Также отмечалось значимое снижение уровня СТГ (до операции — более 80 нг/мл, после операции — 11,1 нг/мл).

Основные исследования направлены на изучение распространенности тугоухости у пациентов с акромегалией, а не на причины возникновения, что обусловлено редкостью этого нейроэндокринного заболевания. Разнородность групп, малая выборка не дают полноценно составить картину патогенеза тугоухости [11]. Учитывая высокую вероятность нарушения органов слуха у пациентов с акромегалией, необходимо продолжить исследования поражения слухового аппарата при данной патологии, цель которых — установление особенностей патогенеза нарушения слуха при акромегалии и изучение зависимости степени выраженности поражения от течения основного заболевания и обратимости на фоне лечения. Полученные результаты позволят своевременно выявлять и кор-

ректировать имеющиеся нарушения, а также будут способствовать улучшению алгоритма помощи пациентам с акромегалией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай подтверждает, что врачи смежных специальностей, в особенности врачи-отоларингологи, должны быть осведомлены о разнообразии симптомов и осложнений акромегалии, обращать внимание на наличие типичных проявлений: увеличение дистальных отделов конечностей, грубые черты лица и кожные складки, повышенную потливость, акне, гирсутизм, ночное апноэ и своевременно направлять пациента к врачу-эндокринологу.

Клинические проявления акромегалии поражают своим многообразием и могут затрагивать сердечно-сосудистую, дыхательную, опорно-двигательную системы и даже слуховой аппарат. После нейрохирургического или медикаментозного лечения может наблюдаться регресс некоторых симптомов и осложнений акромегалии, например, головной и суставной боли [12], нарушений углеводного, липидного обмена [13] и патологии слухового аппарата.

Гетерогенность клинической картины акромегалии, возможная обратимость осложнений на фоне лечения имеют ключевое значение в определении персонализированной тактики ведения пациента.

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. Дзеранова Л.К. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Лепешкина Л.И. — получение, анализ данных, написание статьи; Шутова А.С. — получение, анализ данных, написание статьи; Перепелова М.А. — получение, анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Азизян В.Н. — проведение хирургического лечения аденомы гипофиза, внесение в рукопись важной правки; Акопян П.В. — проведение аудиометрии, внесение в рукопись важной правки; Пржиляковская Е.Г. — получение, анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Мельниченко Г.А. — внесение в рукопись важной правки, одобрение финальной версии; Мокрышева Н.Г. — внесение в рукопись важной правки, одобрение финальной версии.

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

1. Панкратова Е.А., Шпрах З.С. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы) // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2022. — Т. 21. — №1. — С. 10-20. [Pankratova EA, Shprakh ZS. Somatostatin receptors: localization and imaging methods (review). *Russian Journal of Biotherapy*. 2022;21(1):10-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20>
2. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-457. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
3. Aydin K, Ozturk B, Turkyilmaz MD, et al. Functional and structural evaluation of hearing in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):415-419. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04209.x>
4. Cherian KE, Kapoor N, Mathews SS et al. Endocrine glands and hearing: auditory manifestations of various endocrine and metabolic conditions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):464-469. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_10_17
5. Tabur S, Korkmaz H, Baysal E, et al. Auditory changes in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(6):621-626. doi: <https://doi.org/10.1007/S40618-016-0602-X>
6. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т.59. — №6. — С. 6-14 [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaia LI, Mel'nichenko G.A. russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>
7. Lee JW, Bance ML. Hearing loss. *Pract Neurol*. 2019;19(1):28-35. doi: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001926>
8. Pilecki W, Bolanowski M, Janocha A, et al. Assessment of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in patients with acromegaly. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(3):373-378.
9. Kuan EC, Peng KA, Kita AE, et al. Acromegaly: otolaryngic manifestations following pituitary surgery. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(4):521-525. doi: <https://doi.org/10.1016/J.Amjoto.2015.03.001>
10. Andersen M, Hagen C, Frystyk J, et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):17-22. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490017>
11. Teixeira L, Silva I, Sampaio A, et al. Hearing Loss in Acromegaly - A Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(03):313-316. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603619>
12. Nachtigall LB. Acromegaly diagnosed in a young woman presenting with headache and arthritis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(10):582-587. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0301>
13. Mercado M, Ramírez-Rentería C. Metabolic complications of acromegaly. *Front Horm Res*. 2018;(49):20-28. doi: <https://doi.org/10.1159/000486001>

Рукопись получена: 06.02.2023. Одобрена к публикации: 26.03.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Перепелова Маргарита Александровна** [Margarita A. Perepelova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; SPIN-код: 8950-0673; адрес: Россия, 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Лепешкина Людмила Ивановна [Lyudmila I. Lepeshkina]; e-mail: lepeshkina.luda@yandex.ru;

ORCID: 0000-0001-5779-3310

Шутова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Shutova]; SPIN-код 4774-0114;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; e-mail: kpigarova@gmail.com;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, PhD, MD]; ORCID: <http://orcid.org/000-0001-9718-6099>;

SPIN-код: 7666-5950 ; e-mail: vazizyan@mail.ru.

Акопян Павел Владимирович [Pavel V. Akopyan]; e-mail: pav.akopyan@yandex.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Лепешкина Л.И., Шутова А.С., Перепелова М.А., Пигарова Е.А., Азизян В.Н., Акопян П.В., Пржиялковская Е.Г., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Акромегалия в дифференциальной диагностике тугоухости // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 31-37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13249>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Lepeshkina LI, Shutova AS, Perepelova MA, Pigarova EA, Azizyan VN, Akopyan PV, Przhialkovskaya EG, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Acromegaly in the differential diagnosis of hearing loss. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):31-37 doi: <https://doi.org/10.14341/probl13249>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 АЗИАТСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2



© Л.Ю. Хамнуева*, Л.С. Андреева

Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Прогнозируемый рост числа пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД2) через два десятилетия на 68% и особенности патофизиологического течения заболевания являются важнейшими факторами для выработки оптимальной тактики лечения заболевания у азиатского населения. На сегодняшний день известно, что дисфункция β -клеток является доминирующей в патогенезе СД2 у азиатов. В ряде азиатских стран инкретиннаправленная терапия является ведущей.

ЦЕЛЬ. Проведение анализа работ, посвященных изучению особенностей секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и результатов клинических исследований препаратов класса агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), а также оценка их эффективности лечения у азиатского населения с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обзор исследований, посвященных патофизиологическим аспектам секреции ГПП-1 и оценке эффективности терапии препаратами арГПП-1, зарегистрированными и применяющимися в реальной клинической практике в азиатских регионах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ряд исследований в азиатских странах показал, что уровни интактного ГПП-1 были значительно ниже как у пациентов с СД2, так и у здоровых добровольцев из Японии; а также на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. Предполагается, что причиной снижения уровня ГПП-1 является, или нарушение его секреции в кишечнике, или ускоренный процессинг дипептидилпептидазой 4-го типа, или их сочетание. Большая эффективность лечения арГПП-1 в достижении гликемического контроля у азиатских пациентов с СД2 представлена Kim Y.G. и соавт. в метаанализе 15 рандомизированных контролируемых исследований, снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне лечения арГПП-1 в среднем составило -1,16% в исследованиях с преобладанием азиатских пациентов и -0,83% — неазиатских. В клинической программе PIONEER-9 были получены подобные результаты, пероральный семаглутид более выраженно влиял на гликемический контроль у японских пациентов. Так, среднее изменение HbA_{1c} составило в дозе 3 мг -1,1%, 7 мг — -1,5%, 14 мг — -1,7%; тогда как в исследовании PIONEER-1 в глобальной популяции среднее изменение HbA_{1c} составило при лечении в дозе 3 мг -0,6%, в дозе 7 мг — -0,9% и в дозе 14 мг — -1,1%. Исследование PIONEER-10 позволило сделать выводы о хорошей переносимости перорального семаглутида японскими пациентами с СД2. Пероральный семаглутид снижал уровень HbA_{1c} (доза 14 мг) и массу тела (дозы 7 и 14 мг) более значимо в сравнении с дулаглутидом в дозе 0,75 мг. Результаты объединенного анализа оценки арГПП-1 длительного действия показали более существенное снижение риска сердечно-сосудистых событий в азиатской субпопуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные результаты исследований позволяют предположить преимущества в выраженности гликемического контроля, а также в снижении относительных рисков сердечно-сосудистых событий при лечении арГПП-1 в азиатской популяции, что требует дальнейших углубленных исследований и имеет значение для оптимальной тактики ведения пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Сахарный диабет; азиатская популяция; глюкагоноподобный пептид-1; агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, пероральный семаглутид.

EFFICACY OF TREATMENT WITH GLUCAGON-LIKE PEPTIDE RECEPTOR AGONISTS-1 IN ASIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Larisa Yu. Khamnueva*, Larisa S. Andreeva

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

BACKGROUND. The projected 68% increase in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) in the upcoming decades and the specific pathophysiological course of the disease are critical factors for the development of optimal disease management tactics in the Asian population. It is now known that β -cell dysfunction is dominant in the pathogenesis of T2D in Asians. In a number of Asian countries, incretin therapy is the leading therapy.

AIM. To review literature on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion and clinical trial results of GLP-1 receptor agonist class (GLP-1RA) drugs as well as to evaluate their effectiveness in Asian population with T2D.

MATERIALS AND METHODS. A review of studies on pathophysiological aspects of GLP-1 secretion and evaluation of the efficacy of therapy with GLP-1RA preparations registered and used in clinical practice in Asian regions.



RESULTS. Several studies in Asian countries have shown that intact GLP-1 levels were significantly lower in both T2D patients and healthy Japanese volunteers; as well as in patients with impaired glucose tolerance. It is suggested that either impaired secretion of GLP-1 in the gut, accelerated processing by dipeptidyl peptidase-4, or a combination of both are responsible for the decrease in GLP-1. The greater efficacy of GLP-1RA treatment in achieving glycaemic control in Asian T2D patients was presented by Kim Y.G. et al. in a meta-analysis of 15 randomised controlled trials, the reduction in HbA_{1c} on GLP-1RA treatment averaged -1.16% in Asian-dominated studies and -0.83% in non-Asian-dominated studies. In the PIONEER 9 clinical programme, similar results were obtained, with oral semaglutide having a more pronounced effect on glycaemic control in Japanese patients. Thus, the mean change in HbA_{1c} was -1.1%, 7 mg -1.5%, and 14 mg -1.7% at the 3 mg dose; whereas in the PIONEER 1 study in the global population, the mean change in HbA_{1c} was -0.6%, -0.9% and -1.1% for 3, 7, 14 mg semaglutide, respectively. The PIONEER 10 study concluded that oral semaglutide was well tolerated by Japanese patients with T2D. Oral semaglutide reduced HbA_{1c} (14 mg dose) and body weight (7 and 14 mg doses) more significantly compared to dulaglutide at 0.75 mg dose. Results of a pooled analysis of long-acting GLP-1RA showed a more significant reduction in cardiovascular event risk in the Asian subpopulation.

CONCLUSION. The presented review describes benefits in glycaemic control as well as in the reduction of relative cardiovascular event risks with GLP-1RA treatment in the Asian population, which requires further in-depth research and implies optimal management tactics in patients with T2DM.

KEYWORDS: type 2 diabetes; Asian population; Glucagon-like peptide-1; Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, oral semaglutide.

Сахарный диабет (СД) относится к категории социально значимых неинфекционных заболеваний; распространенность СД отличается эпидемическими темпами роста. По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), во всем мире количество пациентов с СД достигает 537 млн человек, из которых около половины проживают в Азии [1]. Ожидается, что к 2045 г. в мире количество пациентов с СД возрастет на 46%, в том числе в регионе Юго-Восточной Азии предполагаемый прирост составит 68%, в регионе Средней Азии и Северной Африки — 87% [1]. Тенденция к росту случаев СД за последние 20 лет отмечается во многих азиатских странах. Абсолютное большинство публикаций о клиническом течении, патогенетических особенностях СД 2 типа (СД2), результатах проведенных исследований среди азиатского населения представлено авторами из Восточной Азии (Китай, Япония, Корея). Клинические характеристики пациентов с СД2 из Восточной Азии отличаются от таковых у пациентов европейского происхождения; так, у них СД2 развивается при более низком индексе массы тела и в более молодом возрасте [2]. Возникает необходимость изучения факторов, лежащих в основе этих межэтнических различий. Следует отметить, что СД2 у пациентов из Восточной Азии характеризуется в первую очередь постпрандиальной дисфункцией β -клеток [3–5]. У пациентов с СД2 этого региона отмечаются более низкие показатели инсулиногенного ответа β -клеток и инсулинорезистентности [3, 6, 7]. Поэтому патофизиологические различия в проявлении заболевания имеют решающее значение для соответствующих профилактических и терапевтических подходов. Ранее, из-за сниженной функции β -клеток, средства, стимулирующие секрецию инсулина, — секретогоги, сульфонилмочевина и глиниды использовались в качестве предпочтительных препаратов для лечения СД2 у населения Японии и других народов Восточной Азии. В последнее время терапия на основе инкретинов — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) стала широкодоступной для лечения СД2. Эти препараты инкретиннаправленной терапии улучшают функцию β -клеток за счет глюкозозависимого механизма действия, в связи с чем нивелируются такие

риски нежелательных явлений, как гипогликемия или набор массы тела, свойственные ранее упомянутым секретогогам [8]. В регионе Восточной Азии уже к 2015 г. более 70% всех пациентов с СД2 получали иДПП-4 или арГПП-1; из них около 60% не принимали лекарственные препараты ранее, т.е. препараты этой группы были назначены как первая линия сахароснижающей терапии [9].

При проведении исследований действия инкретиновых гормонов для изучения их секреции и процессинга *in vivo* важно измерять уровень не только интактных (ответственных за эндокринное действие), но и общих (сумма интактных и расщепленных при помощи ДПП-4) форм [10, 11]. Показано, что азиаты, особенно выходцы из Восточной Азии, как правило, демонстрируют более низкие уровни интактного ГПП-1, независимо от того, здоровы они или имеют СД2 [12, 13]. Предполагается, что низкие уровни интактного ГПП-1 можно объяснить или нарушением его секреции из кишечника, или ускоренным процессингом ДПП-4, или сочетанным действием этих факторов. Поскольку, с одной стороны, пиковые концентрации ГПП-1 адекватно возрастают в ответ на стимуляцию глюкозой у исследуемых, в то время как уровень интактного ГПП-1 остается низким, что может свидетельствовать об усиленной активности ДПП-4. С другой стороны, существует зависимость секреции ГПП-1 от объема пищи и ее состава, в связи с чем возможна роль диетических особенностей в отношении описанного феномена у представителей азиатской популяции [13–15]. Например, систематический обзор (2012 г.) показал, что потребление белого риса несколько раз в неделю увеличивало риск развития СД2 в западных странах на 12%, в то время как среди представителей азиатской популяции, для которых рис является неотъемлемым компонентом ежедневного рациона, ассоциированный риск развития СД2 был значительно выше — 55% [16]. Эти результаты согласуются с другими исследованиями, которые показали, что у азиатов гликемический ответ на одни и те же продукты был выше, чем у представителей европеоидной расы [17–19].

Вызывает интерес исследование пациентов этнической группы «хань» из Китая. По результатам орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) были выделены группы с изолированной нарушенной гликемией натощак

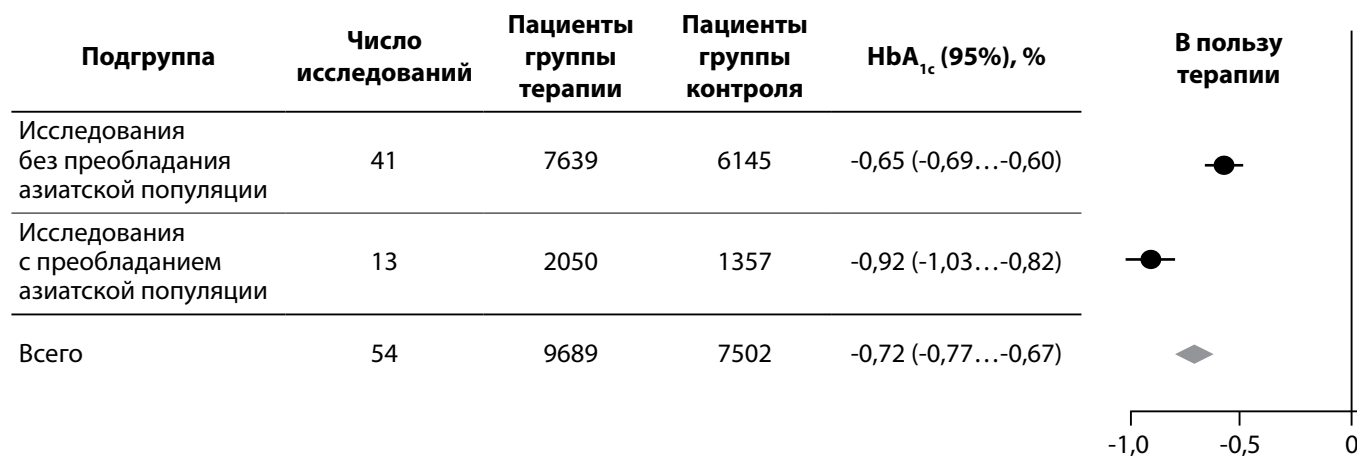


Рисунок 1. Снижение уровня HbA_{1c} на терапии иДПП-4 в исследованиях с >50% или <50% представленностью пациентов из Азии.

(НГН, n=98), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ, n=101), НГН+НТГ (n=104) и впервые диагностированным СД (n=105), контрольную группу составили пациенты без СД (n=123) соответствующего возраста и пола. Результаты исследования показали снижение общего ГПП-1 натощак в группах НГН+НТГ и впервые диагностированного СД, более чем в 2 раза, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,005$). После нагрузки 75 г глюкозы через 2 ч общие концентрации ГПП-1 были значимо ниже в группах НГН+НТГ ($22,24 \pm 16,7$ пмоль/л) и впервые диагностированного СД ($16,49 \pm 14,11$ пмоль/л), по сравнению с контрольной группой ($35,39 \pm 15,40$ пмоль/л, $p < 0,005$). Ценность обсуждаемого исследования возрастает в связи с тем, что пациенты не получали какой-либо сахароснижающей терапии, которая могла бы изменить уровни ГПП-1. Показано, что у лиц с НГН+НТГ и впервые диагностированным СД уже регистрировалось значительное нарушение секреции ГПП-1, которое сопровождалось значительной гипергликемией через 2 ч после приема глюкозы. Исследователи считают, что полученные ими результаты предоставляют ценную информацию о возможностях профилактики и лечения китайских пациентов с СД2 [20]. Похожие результаты получили Yabe D. и соавт., которые показали, что уровень ГПП-1 как натощак, так и после стандартного приема пищи был значительно ниже, при этом интактный уровень ГПП-1 натощак был снижен и у больных СД2, и у здоровых японцев [13]. Ожидается, что, по данным ряда исследований, терапия на основе ГПП-1 была более эффективной у японских пациентов с СД2, чем у других этнических групп, что свидетельствует о более глубоком дефиците ГПП-1 у японских пациентов с СД2 [21–23].

В контексте имеющихся сведений о нарушенной секреции ГПП-1 у лиц азиатской популяции представляют интерес результаты следующих метаанализов. Так, Kim Y.G. и соавт. опубликовали результаты метаанализа 55 исследований длительностью не менее 12 нед, в котором провели сравнение гипогликемической эффективности ингибиторов ДПП-4 у азиатских и неазиатских пациентов с СД2. Лучшую эффективность иДПП-4 показали в исследованиях с участием $\geq 50\%$ участников из Азии, среднее снижение HbA_{1c} достигло 0,92%; в исследованиях с <50% азиатских участников среднее снижение HbA_{1c} составило 0,65%. Разница в снижении HbA_{1c} между группами составила 0,26%, $p < 0,001$ (рис. 1).

Вероятность достижения целевого уровня HbA_{1c} <7,0% на фоне применения иДПП-4 в сравнении с контролем была выше в исследованиях с большей представленностью ($\geq 50\%$) участников из Азии, чем в исследованиях с меньшим числом (<50%) азиатских участников соответственно) [24].

Эти же исследователи провели метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований длительностью 12 нед и более с преобладанием азиатов ($\geq 50\%$ участников из Азии) и исследований без преобладания азиатов (<50% участников из Азии). Целью исследования явилось сравнение снижения уровня HbA_{1c} в качестве оценки эффективности аналогов ГПП-1 у азиатов и неазиатов с СД2. Снижение HbA_{1c} на фоне лечения аналогами ГПП-1 в среднем составило -1,16% в азиатских исследованиях и -0,83% — в неазиатских. Разница между группами составила -0,32% (95% ДИ -0,64–0,01; $p = 0,04$). Относительный риск (ОР) с 95% ДИ достижения целевого уровня HbA_{1c} $\leq 7,0\%$, как правило, был выше в исследованиях, в которых преобладали азиатские страны [ОР 5,7 (3,8, 8,7)], чем в исследованиях, в которых преобладали неазиатские страны [ОР 2,8 (2,4, 3,3)]. Изменения массы тела были одинаковыми между двумя группами. Гипогликемия, как правило, чаще встречалась в исследованиях с преобладанием азиатов [ОР 2,8 (2,3, 3,5)], чем в исследованиях, в которых не преобладали азиаты [ОР 1,5 (1,2, 1,8)], но тяжелая гипогликемия была очень редкой в обеих группах [25]. Таким образом, препараты инкретинового ряда (иДПП-4 и арГПП-1) снижали уровень HbA_{1c} в большей степени в исследованиях с преобладанием азиатского населения [25].

В 2019 г. Kang Y.M. и соавт. опубликовали результаты объединенного анализа оценки сердечно-сосудистых эффектов арГПП-1 длительного действия с особым акцентом на азиатскую субпопуляцию [26]. Три многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования сердечно-сосудистых исходов (CVOT) арГПП-1 длительного действия были включены в комбинированный анализ: исследование лираглутида LEADER [27], исследование семаглутида SUSTAIN-6 [28] и исследование EXSCEL еженедельного приема эксенатида [29]. Во всех трех CVOT первичным исходом было неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (MACE), включавшее сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт.

Таблица 1. Подгрупповой анализ риска MACE в зависимости от расы

Раса	Исследование	Группа терапии арГПП-1			Плацебо			ОР	95% ДИ
		Событий	Всего	Частота, %	Событий	Всего	Частота, %		
Европеоидная	All	1,270	10,554	12	1,373	10,595	13	0,92	0,84–1,01
	LEADER	494	3,616	13,7	543	3,622	15	0,91	0,81–1,03
	SUSTAIN-6	93	1,384	6,7	118	1,352	8,7	0,77	0,59–1,01
	EXSCEL	683	5,554	12,3	712	5,621	12,7	0,97	0,87–1,08
Негроидная	All	95	920	10,3	128	956	13,4	0,78	0,60–0,99
	LEADER	47	370	12,7	59	407	14,5	0,88	0,60–1,29
	SUSTAIN-6	5	108	4,6	7	113	6,2	0,75	0,24–2,35
	EXSCEL	43	442	9,7	62	436	14,2	0,68	0,46–1,01
Азиатская	All	72	1,281	5,6	147	1,344	10,9	0,35	0,09–1,32
	LEADER	4	435	0,9	56	465	12,0	0,08	0,03–0,21
	SUSTAIN-6	8	121	6,6	17	152	11,2	0,59	0,26–1,37
	EXSCEL	60	725	8,3	74	727	10,2	0,81	0,58–1,14
Другая	All	82	879	9,3	96	819	11,7	0,78	0,59–1,03
	LEADER	27	211	12,8	36	178	20,2	0,63	0,38–1,04
	SUSTAIN-6	2	35	5,7	4	32	12,5	0,46	0,08–2,50
	EXSCEL	53	633	8,4	56	609	9,2	0,91	0,63–1,33

Существенное снижение риска в сравнении с другими этническими группами наблюдалось у азиатов (ОР, 0,35; 95% ДИ 0,09–1,32); подгрупповой анализ подтвердил существенное различие по эффекту на MACE между представителями различных рас ($p < 0,001$) (табл. 1) [26].

К аналогичным результатам, подтвердившим лучший прогноз в отношении сердечно-сосудистых исходов у азиатов, пришли Lee M.Y. и соавт. в 2021 г. Исследователи провели метаанализ оценок суммарного отношения рисков (HR) в зависимости от расы по результатам

CVOT-исследований ингибиторов глюкозо-натриевых транспортеров 2 типа и арГПП-1. В шести исследованиях арГПП-1 с участием 4195 азиатов и 37 530 европеоидов, MACE составил 0,68 (0,53, 0,84) и 0,87 (0,81, 0,94) соответственно ($p = 0,03$). Авторы считают, что у азиатов очевидна более выраженная польза от терапии арГПП-1 по сравнению с европеоидами, и предполагают необходимость проведения большего количества исследований в азиатских странах для дальнейшего изучения и проверки эффективности арГПП-1 (рис. 2) [30].

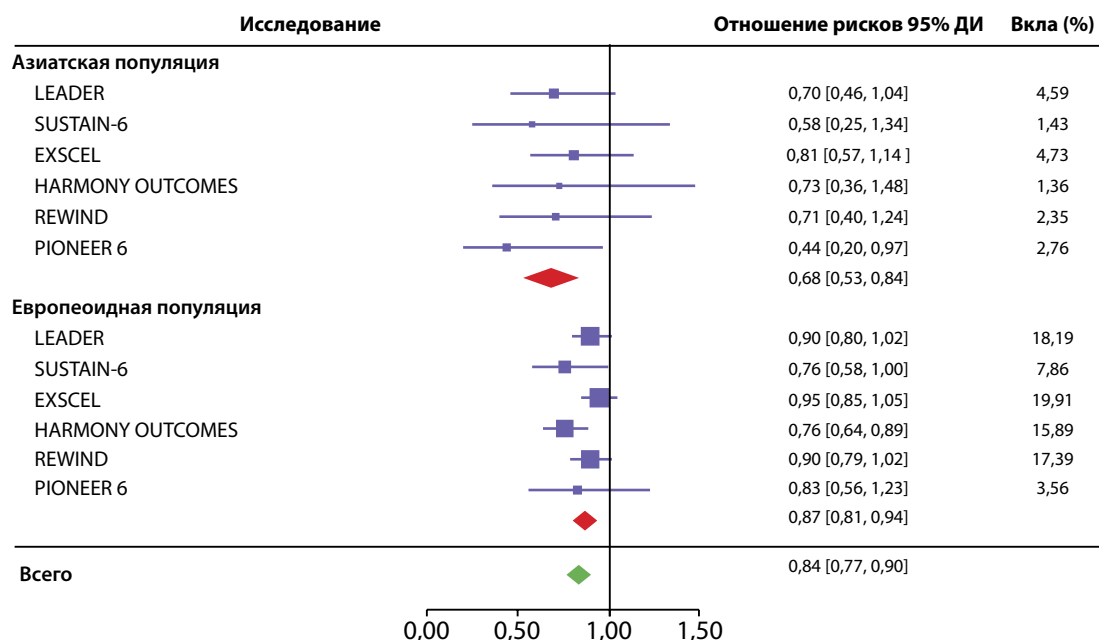


Рисунок 2. Диаграмма отношения риска MACE в различных CVOT-исследованиях арГПП-1 в зависимости от расы.

Несмотря на то что достаточно хорошо изучены механизмы, лежащие в основе кардиопротективного эффекта арГПП-1, остаются неясными причины, объясняющие различия сердечно-сосудистых эффектов в зависимости от расы. Исследователями обсуждаются следующие аспекты: во-первых, потенциальные метаболические последствия, вызванные более низкими общими и стимулированными уровнями ГПП-1 у азиатов, которые могли быть компенсированы введением экзогенного арГПП-1 с оказанием более значимых эффектов ГПП-1 на организм, в том числе на сердечно-сосудистую систему; во-вторых, за счет особенностей стимуляции рецепторов ГПП-1 у азиатских субъектов, что приводит к более выраженной гипогликемической активности. Наблюдаемая у жителей Восточной Азии более выраженная дисфункция β -клеток, генетические факторы, иной состав пищи могут привести и к другому ответу на введение инкретина [31]. Поскольку у азиатов развитие и течение СД2 происходит при меньшей средней массе тела, объем для распределения препаратов также ниже, в связи с чем при сопоставимых дозировках препаратов азиатские пациенты подвергаются воздействию более высокого уровня арГПП-1 в организме. Все вышеупомянутые аспекты могут в какой-то степени объяснить дополнительную сердечно-сосудистую пользу от арГПП-1, однако их фактическая связь с этнической принадлежностью, а также другие возможные механизмы более выраженного снижения частоты сердечно-сосудистых событий на фоне применения арГПП-1 в азиатских популяциях заслуживают дальнейшего изучения и специальных испытаний в конкретных популяциях [26].

Одним из наиболее эффективных современных представителей арГПП-1 является семаглутид. Он имеет 94% гомологии в последовательности с нативным человеческим ГПП-1; три структурных отличия пролонгируют его период полувыведения примерно до 1 нед, не снижая связывания с его рецепторами ГПП-1 [32].

В клинической программе SUSTAIN семаглутид для подкожного введения демонстрировал у пациентов с СД2 устойчивый гликемический контроль и потерю веса по сравнению с различными препаратами [33, 34]. В 30-недельном исследовании SUSTAIN China, проведенном в китайской популяции, семаглутид демонстрировал более высокую эффективность в сравнении с ингибитором ДПП-4 — ситаглиптином. В исследование были включены около 70% (605/868) пациентов из Китая, остальные пациенты являлись представителями четырех других азиатских стран, включая Республику Корея. Обе дозы семаглутида (0,5 мг и 1 мг) превосходили ситаглиптин 100 мг в снижении HbA_{1c} и массы тела через 30 нед лечения. Целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ достигли 71% пациентов, получавших семаглутид в дозе 0,5 мг в неделю и 82% — 1 мг в неделю, по сравнению с 45% на терапии ситаглиптином 100 мг. Большая доля, 35 и 55%, пациентов в группах семаглутида 0,5 и 1,0 мг соответственно достигли клинически значимой потери веса на 5% и более, что является важным фактором в лечении СД2, связанным с множеством благоприятных физиологических эффектов, включая в том числе улучшение гликемического контроля [35]. Семаглутид также представлен в форме для приема внутрь, что делает его первым и пока единственным препаратом пептидной природы, а следовательно, и единственным арГПП-1, применяемым в таблетирован-

ной форме. Для защиты семаглутида от ферментативного расщепления и облегчения его всасывания в желудке после перорального приема был использован усилитель абсорбции N- (8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприлат натрия (SNAC) [36]. SNAC уменьшает всасывание семаглутида за счет повышения pH локальной среды (защита от протеолитической деградации) и использования пассивного трансцеллюлярного пути проникновения через клеточные мембраны (повышение липофильности комплекса) [37].

До разработки семаглутида для перорального применения все арГПП-1 вводили путем инъекции. Основываясь на опыте применения инсулина, можно предполагать, что инъекционный способ введения может препятствовать использованию этих препаратов. Так, наиболее частыми проблемами для 32,6% врачей и 56% пациентов, получающих арГПП-1, было названо «предпочтение ими пероральных лекарственных средств, нежели инъекций» [38, 39]. В 2021 г. Igarashi A. и соавт. представили данные онлайн-опроса среди японских пациентов с СД2 и $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, получающих пероральные сахароснижающие препараты и не получавших ранее инъекционную терапию. Для проведения исследования были созданы гипотетические профили терапии с использованием имеющихся данных прямых испытаний в Японии перорального приема семаглутида (7 и 14 мг), инъекционного дулаглутида (0,75 мг) и инъекционного лираглутида (0,9 мг). По мнению респондентов, самыми значимыми пунктами лечения были способ и частота введения (49,1%), затем риск тошноты (30,8%), изменение веса (11,3%) и изменение уровня HbA_{1c} (8,8%). Респондентами было отдано предпочтение пероральному семаглутиду 7 и 14 мг: форме семаглутида 7 мг отдавалось предпочтение перед дулаглутидом (91,0% респондентов) и лираглутидом (89,4%); форма семаглутида 14 мг была предпочтительнее дулаглутида (на 88,2%) и лираглутида (на 94,4%). Готовность инициировать лечение также была выше для перорально вводимых препаратов, подобных семаглутиду: 62,4% в дозе 7 мг и 64,0% в дозе 14 мг в сравнении с 13,6% и 11,0% при формах, подобных инъекционным арГПП-1. Авторы пришли к выводу, что японские пациенты с СД2, по-видимому, предпочитают пероральные формы арГПП-1 инъекционным формам арГПП-1, и способ введения, вероятно, является наиболее важным фактором в этом решении [40].

Эти выводы подтверждает исследование качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), в исследовании PIONEER-10. Оценка проводилась с использованием специфического для Японии опросника качества жизни (DTR-QoL) при терапии СД. Опросник содержит 29 пунктов для оценки влияния лечения диабета на качество жизни HRQoL в четырех разделах: нагрузка на социальную и повседневную деятельность, беспокойство и неудовлетворенность лечением, гипогликемия, удовлетворенность лечением. Результаты показали, что именно пероральное введение семаглутида в дозах 7 и 14 мг улучшило качество жизни пациентов, измеренное с помощью специального японского инструментария DTR-QoL по сравнению с дулаглутидом в дозе 0,75 мг на 52-й неделе. Таким образом, пероральный прием семаглутида может помочь большему числу пациентов с неконтролируемым СД2 получить терапию арГПП-1 за счет преодоления барьеров, связанных с инъекционной терапией [41].

Ранее уже обсуждалось, что патофизиология СД2 в азиатской отличается от таковой в европейской популяции [31], что, по мнению Araki E. и соавт., обуславливает необходимость более углубленного изучения ответа на лечение СД2 у азиатских пациентов. В международную клиническую программу исследования перорального семаглутида — PIONEER-1, -3, -4 и -8 — включались пациенты из Японии. Araki E. и соавт. провели субанализ в отношении результатов лечения пероральным семаглутидом 7 и 14 мг у данных пациентов и представили следующие результаты: снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем у японских пациентов составило от 1,0 до 1,2% и от 1,4 до 1,7%; снижение массы тела составило от 1,0 до 2,7% и от 3,7 до 4,7% соответственно. Снижение уровня HbA_{1c} и массы тела, как правило, было выше, чем в группах сравнения (плацебо, ситаглиптин 100 мг, лираглутид 1,8 мг в дополнение к инсулину). Как и ожидалось, основными нежелательными явлениями были события, связанные с желудочно-кишечным трактом, чаще всего включающие тошноту, диарею и запор. Исследователи пришли к выводу, что пероральный семаглутид эффективен и хорошо переносится японскими пациентами с СД2. В то же время при рассмотрении результатов для японских пациентов следует отметить, что это были гипотез-генерирующие анализы подгрупп глобальных исследований, которые не были исходно определены в дизайне исследования. Исследования не обладали достаточной мощностью, чтобы продемонстрировать статистическое различие в пользу японской популяции, так как было включено относительно небольшое количество японских пациентов (PIONEER-1: по всему миру — 703 пациента и Япония — 116; PIONEER-3: 1864 и 207; PIONEER-4: 711 и 75; PIONEER 8: 731 и 194 соответственно). В этой связи описанные результаты следует рассматривать только как ориентировочные [42].

В исследование PIONEER-10 были включены пациенты из Японии в возрасте 20 лет и старше с неконтролируемым СД2. Они были рандомизированы для приема семаглутида перорально 1 раз в сутки в дозе 3, 7 или 14 мг или дулаглутида подкожно 1 раз в неделю в дозе

0,75 мг в течение 52 нед в качестве дополнения к основному лечению. Дулаглутид назначался в максимально одобренной в Японии дозе 0,75 мг в неделю. Первичной конечной точкой было количество нежелательных явлений, возникших на фоне лечения в течение 57 нед. Вторичные конечные точки включали среднее изменение по сравнению с исходным уровнем HbA_{1c} и массу тела через 52 нед. Было обследовано 492 пациента, 458 из которых были рандомизированы в группу перорального приема семаглутида 3 мг ($n=131$), 7 мг ($n=132$) или 14 мг ($n=130$) или дулаглутида 0,75 мг ($n=65$). Завершили исследование 98% пациентов. Нежелательные явления возникли у 77% пациентов, принимавших перорально семаглутид в дозе 3 мг, у 80% — семаглутид в дозе 7 мг, у 85% — семаглутид в дозе 14 мг и у 82% пациентов, получавших дулаглутид. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции и желудочно-кишечные расстройства. О случаях смерти или тяжелых гипогликемических случаях не сообщалось. Среднее снижение HbA_{1c} от исходного уровня (8,3%) к 52-й неделе достигло: при пероральном приеме семаглутида 3 мг — 0,9%; 7 мг — 1,4%, 14 мг — 1,7% и при приеме дулаглутида — 1,4%; разница в лечении составила 0,3% для семаглутида перорально в дозе 14 мг по сравнению с дулаглутидом 0,75 мг ($p=0,0170$). Среднее изменение массы тела от исходного уровня (72,1 кг) к 52-й неделе составило: при пероральном приеме семаглутида 3 мг — 0,0 кг, 7 мг — 0,9 кг; 14 мг — 1,6 кг и при приеме дулаглутида масса тела увеличилась на 1,0 кг (разница в лечении составила -2,6 кг для перорального семаглутида 14 мг по сравнению с дулаглутидом; $p<0,0001$). Результаты проведенного исследования позволили сделать выводы о хорошей переносимости перорального семаглутида японскими пациентами с СД2. Пероральный семаглутид значительно снижал HbA_{1c} (доза 14 мг) и массу тела (дозы 7 и 14 мг) по сравнению с еженедельным подкожным введением 0,75 мг дулаглутида к 52-й неделе (рис. 3) [43].

В этом же 2020 г. были опубликованы результаты исследования PIONEER 9 — 52-недельного рандомизированного контролируемого исследования фазы 2/3а, проведенного

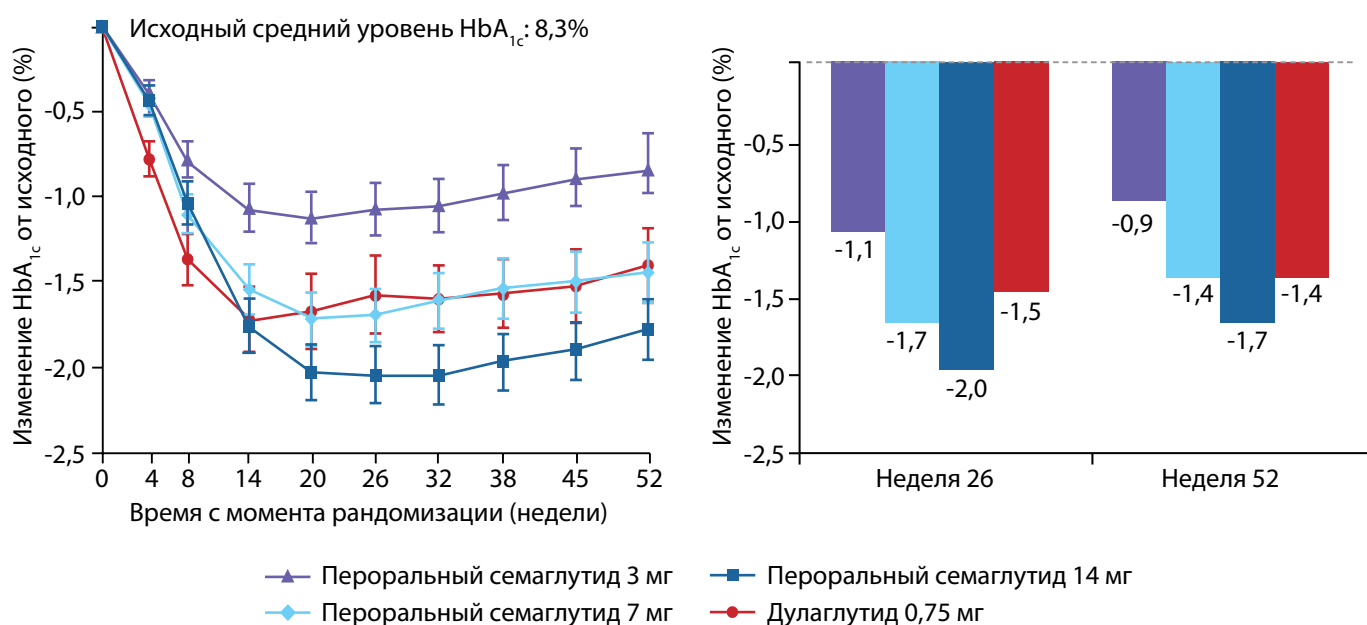


Рисунок 3. Динамика HbA_{1c} в подгруппах применения перорального семаглутида и дулаглутида в исследовании PIONEER-10.

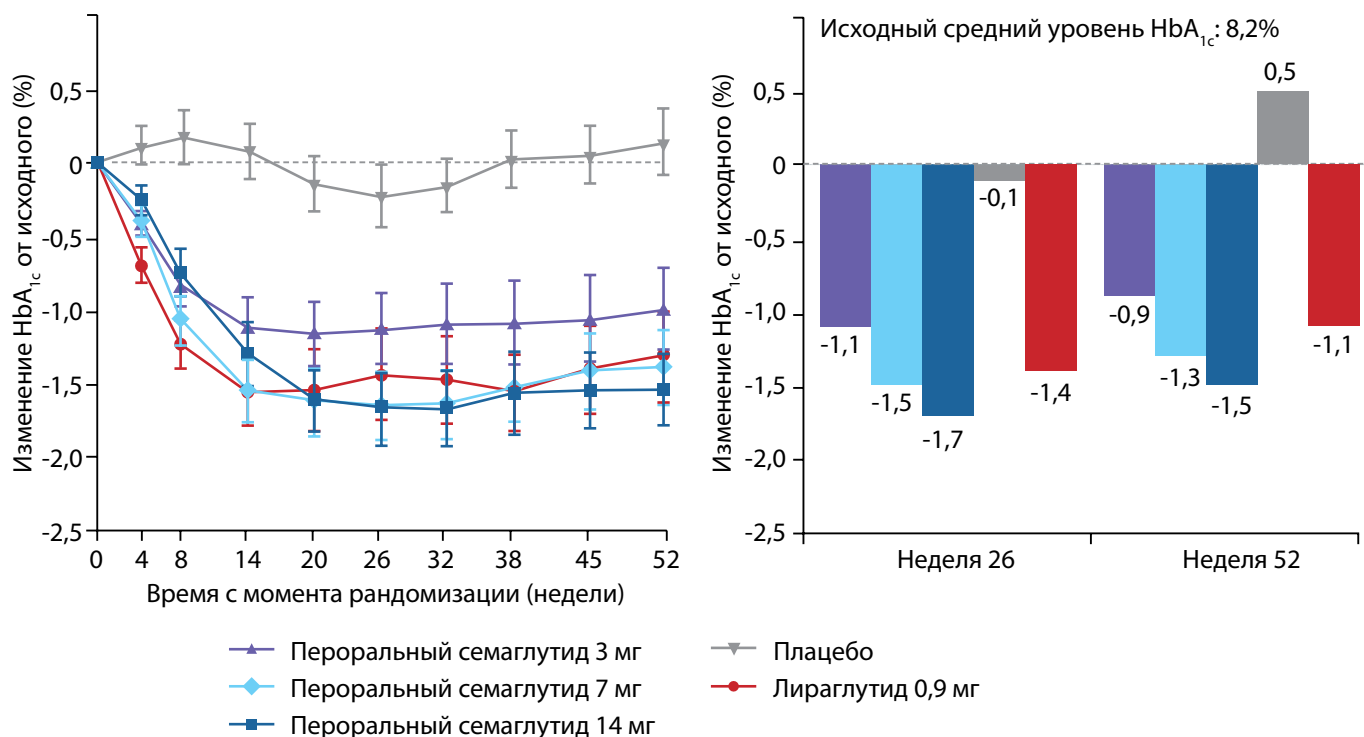


Рисунок 4. Динамика HbA_{1c} в подгруппах применения монотерапии пероральным семаглутидом и лираглутидом в исследовании PIONEER-9.

в 16 центрах в Японии. Исследование PIONEER-9 было направлено на оценку дозозависимого влияния перорального семаглутида и сравнение эффективности и безопасности перорального семаглутида с плацебо и подкожным арГПП-1 у пациентов с СД2 в Японии. Пациенты были рандомизированы в группу перорального приема семаглутида 3 мг ($n=49$), 7 мг ($n=49$) или 14 мг ($n=48$) или плацебо ($n=49$) или лираглутида 0,9 мг ($n=48$). Наибольшие изменения HbA_{1c} от исходного уровня (в среднем 8,2%) наблюдались к 26-й неделе (первичная конечная точка) и были зависимы от получаемых доз перорального семаглутида (в дозе 3 мг среднее изменение HbA_{1c} -1,1%, 7 мг -1,5%, и 14 мг -1,7%; для плацебо -0,1% и для лираглутида 0,9 мг -1,4%). Расчетная разница HbA_{1c} в сравнении с лираглутидом 0,9 мг составили 0,3% ($p=0,0799$) для перорального приема семаглутида 3 мг; для 7 мг -0,1% ($p=0,394$) и для 14 мг -0,3% ($p=0,0272$). Наиболее частым классом нежелательных явлений при пероральном приеме семаглутида явились назофарингит, а также желудочно-кишечные явления, преимущественно легкой или средней степени тяжести: наиболее распространенным проявлением являлся запор, возникая у 10–13% пациентов при пероральном приеме семаглутида, у 6% — плацебо и у 19% — при приеме лираглутида 0,9 мг [44]. В исследовании PIONEER-9 пероральный семаглутид более выраженно влиял на гликемический контроль у японских пациентов, чем в международном исследовании PIONEER-1 в глобальной популяции, в котором также оценивалась эффективность пероральной монотерапии семаглутидом. В исследовании PIONEER-1 в глобальной популяции к 26-й неделе терапии пероральным семаглутидом с поправкой на плацебо среднее изменение HbA_{1c} составило в дозе 3 мг -0,6%, в дозе 7 мг -0,9% и в дозе 14 мг -1,1%; в PIONEER-9 — в дозе 3 мг -1,1%, 7 мг -1,5%, 14 мг -1,7% соответственно (рис. 4) [44, 45]. Таким образом, японские пациенты могут быть более восприимчивы к гликемическому эффекту агонистов рецептора ГПП-1, чем другие популяции [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы свидетельствует, что имеются этнические различия в уровне интактного и стимулированного ГПП-1 в азиатской и неазиатской популяции. Вероятно, более низкий уровень ГПП-1 у азиатов может играть значимую роль в развитии и течении СД2, усугубляя дисфункцию β -клеток как ведущего патогенетического звена. Результаты крупных исследований эффективности арГПП-1, перорального семаглутида в частности, показывают достижение лучшего гликемического контроля в группах с преобладанием азиатов. Благоприятная тенденция сердечно-сосудистых исходов в отношении азиатской популяции, несомненно, должна быть подтверждена будущими специально спланированными исследованиями с учетом этнической принадлежности пациентов. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований арГПП-1 длительного действия позволяют предположить, что эта группа препаратов может быть предпочтительным выбором для азиатских пациентов с СД2, особенно с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики.

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 Хамнуева Л.Ю. — главный (существенный) вклад в концепцию работы, получение, анализ данных, интерпретацию результатов; написание статьи; одобрение финальной версии рукописи; согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью

или добросовестностью любой части работы; Андреева Л.С. — анализ данных, интерпретация результатов; внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; одобрение финальной версии рукописи; согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение

вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. 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. *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 19/04/2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en>
2. Yoon K-H, Lee J-H, Kim J-W, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*. 2006;368(9548):1681-1688. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69703-1)
3. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66(S1):S37-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2003.11.024>
4. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*. 2009;301(20):2129-2140. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.726>
5. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):64-91. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12098>
6. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004;53(7):831-835. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.02.012>
7. Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1984;26(1):44-49. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00252262>
8. Yabe D, Kuwata H, Iwasaki M, Seino Y. Why are incretin-based therapies more efficient in East Asians? Perspectives from the pathophysiology of type 2 diabetes and East Asian dietary habits. *EMJ Diabetes*. 2015;3(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.33590/emjdiabet/10312637>
9. Yabe D, Seino Y, Fukushima M, et al. β cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians. *Curr Diab Rep*. 2015;15(6):602. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0602-9>
10. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, et al. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3575-3581. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6855>
11. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2706-2713. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021873>
12. Zhang F, Tang X, Cao H, et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):574-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.4128>
13. Yabe D, Kuroe A, Lee S, et al. Little enhancement of meal-induced glucagon-like peptide 1 secretion in Japanese: comparison of type 2 diabetes patients and healthy controls. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1-2):56-59. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00010.x>
14. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, et al. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(4):E779-784. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90233.2008>
15. Juntunen KS, Niskanen LK, Liukkonen KH, et al. Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(2):254-262. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.2.254>
16. Hu EA, Pan A, Malik V, Sun Q. White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ*. 2012;344(3):e1454-e1454. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e1454>
17. Nanri A, Mizoue T, Noda M, et al. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Rice intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1468-1477. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29512>
18. Villegas R, Liu S, Gao YT, et al. Prospective study of dietary carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Chinese women. *Arch Intern Med*. 2007;167(21):2310-2316. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.21.2310>
19. Henry CJ, Lightowler HJ, Newens K, et al. Glycaemic index of common foods tested in the UK and India. *Br J Nutr*. 2008;99(4):840-845. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114507831801>
20. Zhang F, Tang X, Cao H, et al. Impaired secretion of total glucagon-like peptide-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):574-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.4128>
21. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.2.194>
22. Kikuchi M, Abe N, Kato M, et al. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):233-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.10.006>
23. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79(2):291-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.08.021>
24. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56(4):696-708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2827-3>
25. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, et al. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):900-909. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12293>
26. Kang YM, Cho YK, Lee J, et al. Asian subpopulations may exhibit greater cardiovascular benefit from long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab J*. 2019;43(4):410-421. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0070>
27. Álvarez-Villalobos NA, Treviño-Alvarez AM, González-González JG. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1797-1798. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1611289>
28. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
29. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-113. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6)
30. Lee MMY, Ghouri N, McGuire DK, et al. Meta-analyses of results from randomized outcome trials comparing cardiovascular effects of SGLT-2 is and GLP-1R as in Asian versus white patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1236-1241. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-3007>
31. Cho YM. Incretin physiology and pathophysiology from an Asian perspective. *J Diabetes Investig*. 2015;6(5):495-507. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12305>
32. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015;58(18):7370-7380. doi: [10.1021/acs.jmedchem.5b00726](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726)
33. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>

34. Åhrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-x](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-x)
35. Li Y, Ji L, Dong X, Li Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):404-414. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14232>
36. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467):e1454-e1454. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
37. Twarog C, Fattah S, Heade J, et al. Intestinal permeation enhancers for oral delivery of macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10). *Pharmaceutics.* 2019;11(2):78. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020078>
38. Harashima SI, Nishimura A, Inagaki N. Attitudes of patients and physicians to insulin therapy in Japan: an analysis of the global attitude of patients and physicians in insulin therapy study. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(1):5-11. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1260547>
39. Sikirica M, Martin A, Wood R, et al. Reasons for discontinuation of GLP1 receptor agonists: data from a real-world cross-sectional survey of physicians and their patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2017;4(67):403-412. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S141235>
40. Igarashi A, Bekker Hansen B, Langer J, et al. Preference for oral and injectable GLP-1 RA therapy profiles in Japanese patients with type 2 diabetes: a discrete choice experiment. *Adv Ther.* 2021;38(1):721-738. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01561-1>
41. Ishii H, Hansen BB, Langer J, et al. Effect of orally administered semaglutide versus dulaglutide on diabetes-related quality of life in Japanese patients with type 2 diabetes: the PIONEER 10 randomized, active-controlled trial. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):613-623. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00985-w>
42. Araki E, Terauchi Y, Watada H, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: A post hoc subgroup analysis of the PIONEER 1, 3, 4 and 8 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(12):2785-2794. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14536>
43. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al. PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30074-7)
44. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et al. PIONEER 9 investigators. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):377-391. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30075-9)
45. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>

Рукопись получена: 01.02.2023. Одобрена к публикации: 19.02.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Хамнуева Лариса Юрьевна**, д.м.н., профессор [Larisa Yu. Khamnueva, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1 [address: 1 Krasnogo Vosstaniya street, 664003 Irkutsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>; SPIN-код: 4933-3080; e-mail: hamnueval@mail.ru

Андреева Лариса Сергеевна, к.м.н. [Larisa S. Andreeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>; SPIN-код: 2221-7452; e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С. Эффективность лечения агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 азиатских пациентов с сахарным диабетом типа 2 // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 38-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13245>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khamnueva LY, Andreeva LS. Efficacy of treatment with glucagon-like peptide receptor agonists-1 in asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):38-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13245>

ПАТТЕРН БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА



© А.В. Ватазин¹, Е.В. Паршина^{2*}, Р.О. Кантария¹, В.А. Степанов¹, А.Б. Зулькарнаев¹

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. На сегодняшний день крайне мало исследований, представляющих объективные данные о распространенности минеральных и костных нарушений (МКН) у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) в России.

ЦЕЛЬ. Провести скрининг, включающий определение основных лабораторных показателей МКН у пациентов, перенесших аллотрансплантацию трупной почки (АТП), а также оценить назначение сопроводительной терапии, направленной на коррекцию МКН при хронической болезни почек (МКН-ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В поперечное исследование были включены 236 пациентов, перенесших успешную трансплантацию почки. У всех пациентов определяли уровень интактного паратиреоидного гормона (ПТГ), общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Лишь у 6,2% реципиентов ПТ наблюдались целевые уровни всех исследуемых лабораторных показателей МКН, при этом повышенный уровень ПТГ в сочетании с гиперкальциемией был отмечен почти у трети пациентов (31%). Целевой уровень ПТГ наблюдался у 13% реципиентов, 84% пациентов демонстрировали гиперпаратиреоз. Доли пациентов с целевым уровнем ПТГ не различались в группах реципиентов с сохранной и сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ($p=0,118$). Гиперкальциемия наблюдалась у 29% реципиентов. Уровни неорганического фосфора сыворотки значительно различались в группах пациентов с разной рСКФ ($p<0,0001$), возрастая по мере снижения функции трансплантата. У 40,7% пациентов было отмечено повышение уровня ЩФ. В качестве сопутствующей терапии 123 пациента получали активный витамин D (альфакальцидол), 33 пациента — препарат неактивной формы витамина D (колекальциферол), 57 пациентов не получали лекарственной терапии МКН-ХБП. Уровень общего кальция сыворотки статистически значимо различался в этих группах ($p=0,0006$), наиболее высокий его уровень отмечался в группе терапии колекальциферолом. Доля пациентов с нормокальциемией в группе лечения колекальциферолом была наиболее низкой ($\chi^2 p=0,0018$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Распространенность МКН у реципиентов ПТ очень высока. Применение альфакальцидола по сравнению с препаратами неактивной формы витамина D может быть более безопасным в отношении развития гиперкальциемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация почки; гиперпаратиреоз; паратиреоидный гормон; гиперкальциемия; витамин D.

PATTERN OF BIOCHEMICAL MARKERS OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: REAL-WORLD DATA

© Andrey V. Vatazin¹, Ekaterina V. Parshina^{2*}, Rusudana O. Kantaria¹, Vadim A. Stepanov¹, Alexey B. Zulkarnayev¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²Saint-Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: There is a lack of studies providing comprehensive data on the prevalence of mineral and bone disorders (MBD) laboratory abnormalities after kidney transplantation in Russia.

AIM: to obtain real-world data on the prevalence of the main mineral abnormalities among kidney transplant recipients and to revise their concomitant MBD therapy.

METHOD: This cross-sectional study included 236 patients with successful kidney transplantation. Their serum intact parathyroid hormone (iPTH), total calcium (Ca), phosphorus (P), and alkaline phosphatase (ALP) levels were measured.

RESULTS: Only 6.2% of our cohort had all laboratory parameters within the target range, whereas persistent HPT along with hypercalcemia was noted in almost one third of the patients (31%). Normal iPTH levels were observed in 13% cases; 84% of the patients had hyperparathyroidism. The fraction of patients with target iPTH did not differ between the groups with normal and decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($p=0.118$). Hypercalcemia was observed in 29% cases. The serum P level varied significantly in groups with different eGFR ($p<0.0001$), increasing with declining graft function. Furthermore, 40.7% of patients had ALP above the target range. While 123 patients received active vitamin D (alfacalcidol), 33 received monotherapy with inactive vitamin D (cholecalciferol). The control group consisted of 57 medication-naïve patients. The serum total Ca level varied significantly between the groups ($p=0.0006$), being higher in patients supplemented with cholecalciferol. The fraction of patients with normocalcemia was lowest in the cholecalciferol group (χ^2 -square, $p=0.0018$).

CONCLUSION: The prevalence of biochemical abnormalities after kidney transplantation is high. Alfacalcidol usage may be safer than using cholecalciferol to prevent hypercalcemia development.

KEYWORDS: kidney transplantation; hyperparathyroidism; parathyroid hormone; hypercalcemia; vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет во всех странах мира, включая Российскую Федерацию [1]. Аллотрансплантация почки (АТП) является оптимальным методом ЗПТ, обеспечивающим наилучшую выживаемость и качество жизни пациентов с ХБП [2]. Однако далеко не всегда успешное выполнение АТП приводит к полному обратному развитию минеральных и костных нарушений (МКН), распространенность которых при ХБП С3–С5Д практически универсальна. Персистирующий посттрансплантационный (третичный) гиперпаратиреоз (ТГПТ) и посттрансплантационные нарушения метаболизма костной ткани впервые были описаны еще в 70-х гг. прошлого века [3, 4], спустя всего полтора десятилетия после внедрения АТП в клиническую практику. Неблагоприятные последствия этого состояния включают повышенный риск переломов, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности реципиентов ПТ, а также риск утраты трансплантата [5, 6]. Актуальные международные и национальные клинические рекомендации предусматривают активный мониторинг показателей кальций-фосфорного обмена, минеральной плотности кости у данной группы пациентов, медикаментозную коррекцию, а при ее неэффективности — и хирургическое лечение ТГПТ [7, 8]. Вместе с тем исследований, представляющих объективные данные о распространенности МКН у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) в России, крайне мало. Руководствуясь этой целью, мы провели скрининг, включающий определение основных лабораторных показателей МКН-ХБП у когорты пациентов, перенесших АТП, а также прием сопроводительной терапии, направленной на коррекцию МКН-ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В поперечное ретроспективное исследование был включен 391 пациент, перенесший аллотрансплантацию трупной почки в ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в период с 2007 по 2019 г. Из них в анализ были включены данные 236 пациентов (114 мужчин, 122 женщин) со сроком наблюдения после АТП более 3 мес, для которых были доступны результаты анализов крови на интактный паратиреоидный гормон (ПТГ), общий кальций, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ) и креатинин, измеренные одновременно в рамках одного визита. Проведение исследования одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» без подписания информированного согласия для участников ввиду его неинтервенционного характера (Протокол № 12 от 08.07.2021). Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской и Стамбульской декларациями.

Сбор данных

Основные клинические и демографические данные, включающие возраст, пол, лабораторные показатели, модальность и длительность ЗПТ диализом, а также данные о сопутствующей терапии, были взяты из первичной медицинской документации (истории болезни). Возраст больных

колебался от 21 до 74 лет, составляя в среднем 49 [39; 58] лет. Всем пациентам была выполнена первичная АТП. Основываясь на данных исследования Р. Evenepoel и соавт. о естественном течении МКН после АТП [9], в котором было показано, что наиболее выраженное снижение уровня ПТГ происходит в первые 3 мес после трансплантации почки, и в дальнейшем его спонтанного снижения ожидать не стоит, мы включали в исследование только реципиентов со сроком наблюдения более 3 мес после АТП. Медиана срока наблюдения после АТП составляла 42 [19; 75] мес, при этом у части пациентов он составлял менее года ($n=33$). Средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) включенных в исследование пациентов составляла $51,1 \pm 21,8$ мл/мин/1,73 м². При этом у 85 (36%) реципиентов ПТ функция трансплантата была сохранной (рСКФ более 60 мл/мин/1,73 м²). Длительность нахождения больных на ЗПТ диализом составляла 21 [11; 36, от 1 до 379] мес. Гемодиализ получали 155 больных (65,6 %), перитонеальный диализ — 41 больной (17,4%), у 25 (10,6%) пациентов имела место конверсия видов диализной терапии. Суммарный стаж ЗПТ (диализ + АТП) для пациентов в нашем исследовании составил 70 [43; 96] мес. У 15 пациентов (6,4%) АТП была проведена до начала диализа. Для оценки функции трансплантированной почки использовалась формула расчета скорости клубочковой фильтрации CKD-EPI [10]. Оценку результатов основных показателей минерального и костного обмена проводили в соответствии с целевыми диапазонами, установленными Национальными клиническими рекомендациями по МКН при хронической болезни почек [8]. Посттрансплантационный гиперпаратиреоз определяли как повышение уровня ПТГ более целевых значений для реципиентов ПТ с учетом рСКФ. Для реципиентов ПТ с сохранной (ХБП С1Т, С2Т, рСКФ >60 мл/мин/1,73 м²) или умеренно сниженной (соответствующей ХБП С3Т) функциями трансплантата целевым уровнем ПТГ считали 35–70 пг/мл, для ХБП С4Т — 70–110 пг/мл, для ХБП С5Т — 110–150 пг/мл. Также были собраны анамнестические сведения, касающиеся медикаментозной терапии МКН-ХБП после АТП.

У части пациентов были доступны данные о претрансплантационных значениях ПТГ ($n=200$), общего кальция ($n=214$), фосфора ($n=222$) и ЩФ ($n=229$) крови давностью не более 3 мес до выполнения АТП.

Статистический анализ

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался модифицированный критерий Шапиро–Уилка (модификация Ройстона). Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, при необходимости проведения множественных сравнений применялась процедура вычисления средней доли ложных отклонений гипотез (False Discovery Rate — FDR, метод Benjamani, Krieger and Yekutieli) [11]. Статистическая

значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между несколькими группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в случае обнаружения статистически значимых различий между группами проводилось их сравнение попарно при помощи апостериорного критерия Тьюки. При сравнении количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение, между несколькими группами использовался тест Краскела–Уоллиса, при наличии различий дополнительно проводилось попарное сравнение при помощи критерия Манна–Уитни с FDR-коррекцией уровня значимости. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Рассчитывали коэффициент корреляции r , его 95% доверительный интервал и p -значение. Скрининговую информативность количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа. Оптимальное пороговое значение количественного признака определяли на основании максимизации отношения правдоподобия. Для выбранного порогового значения рассчитывали относительный риск (relative risk, RR) и отношение шансов (odds ratio, OR), а также 95% доверительный интервал (ДИ) этих оценок. Статистический анализ проводился с использованием программы GraphPad Prism v.9.0.0. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Паратиреоидный гормон

Медиана уровня интактного ПТГ реципиентов ПТ составила 120 [87; 189] пг/мл. Значения ПТГ, соответствующие разной функции почечного трансплантата, представлены в табл. 1. Закономерно уровни ПТГ, соответствующие разным стадиям ХБП, различались статистически значимо ($p < 0,0001$, тест Краскела–Уоллиса). При попарном сравнении почти все группы достоверно отличались друг от друга по уровню ПТГ (рис. 1). Отмечена обратная корреляция средней силы между уровнем ПТГ и рСКФ реципиентов ПТ ($r = -0,454$ [95% ДИ: -0,55; -0,34], $p < 0,0001$). Также значения

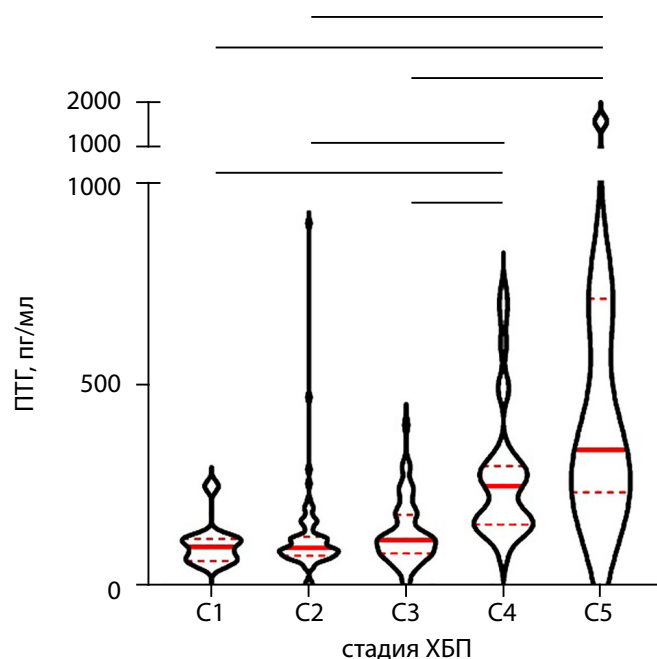


Рисунок 1. Уровни ПТГ в группах реципиентов почки с различной функцией трансплантата. Тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,0001$. Горизонтальными линиями указаны сравнения пар групп, для которых получены достоверные различия (скорректированные значения p -value $< 0,0001$ во всех случаях). Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. ПТГ — паратиреоидный гормон, ХБП — хроническая болезнь почек.

ПТГ слабо коррелировали со сроком наблюдения пациентов после АТП ($r = 0,2$ [95% ДИ: 0,07; 0,32], $p = 0,0025$), а также с суммарной продолжительностью ЗПТ ($r = 0,17$ [95% ДИ: 0,04; 0,3], $p = 0,008$).

При этом доля пациентов, находящихся в целевом диапазоне ПТГ с учетом функции почечного трансплантата, составила 12,7%, ниже целевого — 3%, выше целевого — 84,3%. Доли пациентов с различными уровнями ПТГ статистически значимо различались при сравнении групп реципиентов со сниженной (менее 60 мл/мин/1,73 м²) и нормальной функцией трансплантата (рис. 2А). Однако при сравнении долей пациентов в целевом и отличном от целевого диапазонах ПТГ в группах с сохранной и сниженной рСКФ достоверных различий установлено не было (рис. 2В).

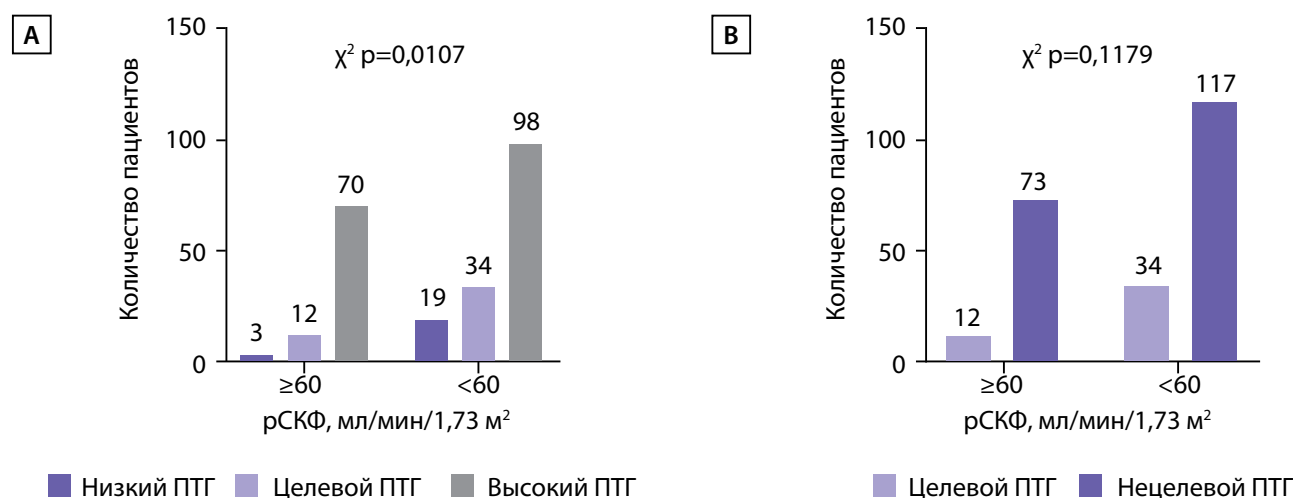


Рисунок 2. Распределение пациентов с сохранной и сниженной функцией ПТ по категориям по уровню ПТГ. ПТГ — паратиреоидный гормон, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 1. Уровни ПТГ, общего кальция, фосфора и ЩФ в группах реципиентов ПТ с различной функцией трансплантата

Стадия ХБП	Количество пациентов	ПТГ, пг/мл	Кальций общий, ммоль/л	Р, ммоль/л	ЩФ, Ед/л
C1 T	11	100 [65; 120]	2,4 [2,22; 2,4]	1,1 [1,0; 1,2]	120 [78; 156]
C2 T	74	98 [78; 124]	2,48 [2,4; 2,55]	1,09 [0,98; 1,2]	100 [83; 121]
C3 T	111	117 [83,8; 178,5]	2,4 [2,34; 2,54]	1,03 [0,91; 1,2]	100 [80; 130]
C4 T	31	250 [155; 300]	2,5 [2,4; 2,62]	1,15 [1,0; 1,44]	110 [94; 143]
C5 T	9	340 [235; 713]	2,28 [2,15; 2,6]	1,9 [1,35; 2,75]	130 [65,5; 210]

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек; ПТГ — паратиреоидный гормон; Р — фосфор сыворотки; ЩФ — щелочная фосфатаза сыворотки.

У 14 пациентов на момент скрининга уровень ПТГ находился в диапазоне от 300 до 600 пг/мл, у 7 пациентов — превышал 600 пг/мл.

Медиана уровня ПТГ до АТП была несколько выше у пациентов с посттрансплантационным ГПТ по сравнению с реципиентами, имевшими нормальный уровень ПТГ: 346 [213; 595] и 250 [100; 522] пг/мл соответственно, $p=0,0105$. Риск развития посттрансплантационного ГПТ был выше у пациентов с исходным уровнем ПТГ более 157 пг/мл: $RR=1,4$ [95% ДИ: 1,1; 1,96], $p=0,0002$. Мы не обнаружили связи посттрансплантационного ГПТ со стажем диализа ($p=0,57$), сроком АТП ($p=0,13$), претрансплантационными уровнями общего кальция ($p=0,33$), фосфора ($p=0,06$) и ЩФ сыворотки ($p=0,75$).

Общий кальций

Медиана значений общего кальция сыворотки составила 2,41 [2,36; 2,56] ммоль/л. У 68% реципиентов ПТ уровень кальция находился в пределах целевых значений (2,1–2,5 ммоль/л), ниже целевого диапазона — у 3%, выше — у 29%. Уровни общего кальция для пациентов с различной функцией ПТ, представленные в табл. 1, различались статистически значимо ($p=0,04$, тест Краскела-Уоллиса), однако после коррекции уровня значимости достоверных различий при сопоставлении групп попарно выявлено не было. Также не было выявлено корреляции уровней общего кальция с рСКФ ($p=0,132$), сроком наблюдения после АТП ($p=0,06$). Вместе с тем значения общего кальция слабо коррелировали с суммарной продолжительностью ЗПТ ($p=0,2$ [95% ДИ: 0,07; 0,32], $p=0,002$). Также наблюдалась слабая положительная корреляция уровня кальция с уровнем ПТГ сыворотки ($p=0,282$ [95% ДИ: 0,15; 0,4], $p<0,0001$), а также с уровнем ЩФ ($p=0,181$ [95% ДИ: 0,05; 0,31], $p=0,006$).

В течение первых 12 мес после АТП гиперкальциемия наблюдалась у 21% (7/33) пациентов, после года после проведенной АТП — у 30% (61/203) пациентов.

Медиана диализного стажа в группе реципиентов с гиперкальциемией была несколько выше по сравнению с пациентами, демонстрировавшими нормокальциемию: 24 [12; 40] и 14 [8; 34] мес соответственно, $p=0,013$. Пациенты с более продолжительным стажем диализа до АТП имели более высокий риск развития гиперкальциемии после АТП, при этом риск в наибольшей степени возрастал для пациентов со стажем диализа более 19 мес: $RR=1,8$ [95% ДИ: 1,2; 2,7], $OR=2,2$ [95% ДИ: 1,2; 4], $p=0,0066$.

Медианы претрансплантационных значений ПТГ были выше в группе пациентов с гиперкальциемией по сравнению с пациентами с нормокальциемией: 407 [289; 736] против 300 [190; 496] пг/мл соответственно, $p=0,0004$.

Пациенты с повышенным уровнем ПТГ до АТП имеют существенно больший риск гиперкальциемии по отношению к пациентам с нормальным ПТГ, при этом в наибольшей степени риск возрастает для пациентов с ПТГ более 600 пг/мл ($RR=2,1$ [95% ДИ: 1,35; 3,3], $OR=3,1$ [95% ДИ: 1,6; 6,2], $p=0,0015$). Пациенты с уровнем ПТГ до АТП более 300 пг/мл также имели существенно более высокий риск гиперкальциемии после АТП по сравнению с пациентами, чей уровень ПТГ составлял менее 300 пг/мл: $RR=1,85$ [95% ДИ: 1,14; 3], $OR=2,3$ [95% ДИ: 1,2; 4,4], $p=0,012$.

Медиана претрансплантационных значений общего кальция в группе реципиентов с гиперкальциемией была выше по сравнению с пациентами, демонстрировавшими нормокальциемию: 2,4 [2,26; 2,54] и 2,31 [2,2; 2,42] ммоль/л соответственно, $p=0,003$. Пациенты с более высоким уровнем кальция до АТП имели более высокий риск развития гиперкальциемии после АТП, при этом риск в наибольшей степени возрастал для пациентов с уровнем общего кальция более 2,39 ммоль/л: $RR=1,9$ [95% ДИ: 1,3; 2,9], $OR=2,5$ [95% ДИ: 1,4; 4,5], $p=0,002$.

Мы не обнаружили связи посттрансплантационной гиперкальциемии с возрастом ($p=0,69$), полом реципиентов ($p=0,72$), стажем АТП ($p=0,4$), фактом терапии МКН-ХБП до АТП ($p=0,64$).

Фосфор

Медиана уровня фосфора сыворотки составила 1,08 [1,0; 1,26] ммоль/л. Доля пациентов в целевом диапазоне, согласно Национальным рекомендациям (0,87–1,49 ммоль/л), составила 79,7%, ниже целевого уровня — 9,7%, выше — 10,6%. При этом в подгруппе пациентов, срок наблюдения которых после проведенной АТП не превышал 12 мес, доля пациентов с гипофосфатемией была существенно выше по сравнению с пациентами, которым АТП была выполнена за год и ранее до скрининга: 30,3% (10/33) пациентов против 6,4% (13/203) пациентов соответственно ($p=0,0002$).

Значения фосфатемии, соответствующие различным стадиям ХБП у реципиентов ПТ, представлены в табл. 1. Ожидаемо различия уровня фосфора сыворотки в группах с разной рСКФ статистически значимо различались ($p<0,0001$, тест Краскела-Уоллиса). Наличие достоверных различий при попарном сравнении групп после коррекции уровня значимости представлено на рис. 3. Отмечена слабая обратная корреляция между значениями фосфора сыворотки и рСКФ пациентов ($p=-0,137$ [95% ДИ: -0,26; -0,005], $p=0,036$). Корреляции между уровнем фосфатемии и сроком наблюдения после АТП, суммарной продолжительностью ЗПТ обнаружено не было ($p=0,42$ и $p=0,54$ соответственно).

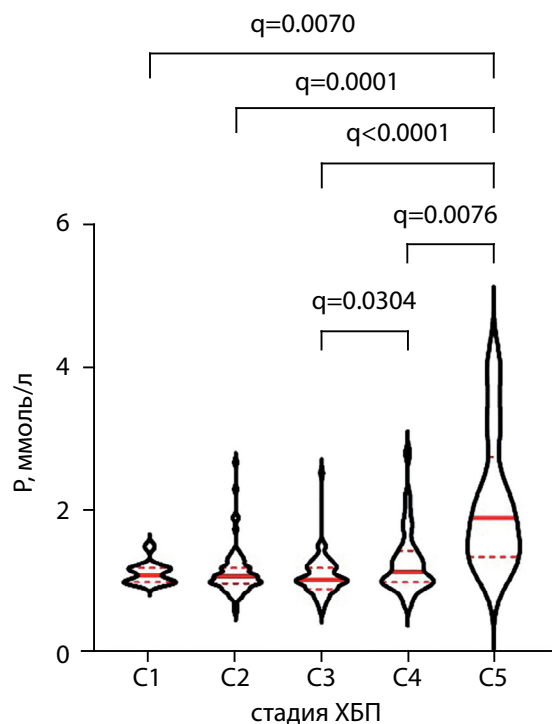


Рисунок 3. Уровни сывороточного фосфора в группах реципиентов почки с различной функцией трансплантата. Тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,0001$. Указаны скорректированные значения p -value (q) для достоверных различий между группами. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. Р — фосфор сыворотки, ХБП — хроническая болезнь почек.

Щелочная фосфатаза

Медиана значений ЩФ в нашей выборке составила 100 [81; 130, от 25 до 377] Ед/л. Достоверных различий уровней ЩФ в группах реципиентов ПТ с различной функцией трансплантата выявлено не было ($p=0,54$, тест Краскела–Уоллиса), значения показателей представлены в табл. 1. Доля пациентов с уровнем ЩФ в целевом диапазоне, согласно Национальным рекомендациям, с учетом пола (53–128 Ед/л для мужчин, 42–98 Ед/л для женщин) составила 54,3%, ниже целевого уровня — 5%, выше — 40,7%. Уровень ЩФ слабо коррелировал с уровнем ПТГ: $r=0,159$ [95% ДИ 0,03; 0,28], $p=0,014$. Корреляция значений ЩФ с длительностью наблюдения после АТП, с общей продолжительностью ЗПТ не выявлено ($p=0,07$ и $p=0,25$ соответственно).

В целом на момент скрининга лишь 14 (6,2%) пациентов в нашей выборке продемонстрировали уровни всех исследуемых показателей МКН-ХБП в пределах целевого диапазона (Рис. 4А). Сочетание повышенного уровня ПТГ и гиперкальциемии наблюдалось у 24% (20 из 85) пациентов с сохранной функцией трансплантата (Рис. 4D) и у 27% (41 из 151) пациентов со сниженной функцией трансплантата (Рис. 4С). Посттрансплантационный гиперпаратиреоз в сочетании с гиперкальциемией и гипофосфатемией (типичная триада проявлений МКН у реципиентов почечного трансплантата) наблюдался лишь у 3% пациентов в нашей выборке, в то время как сочетание повышенного ПТГ и гиперкальциемии было отмечено почти у трети пациентов (Рис. 4В).

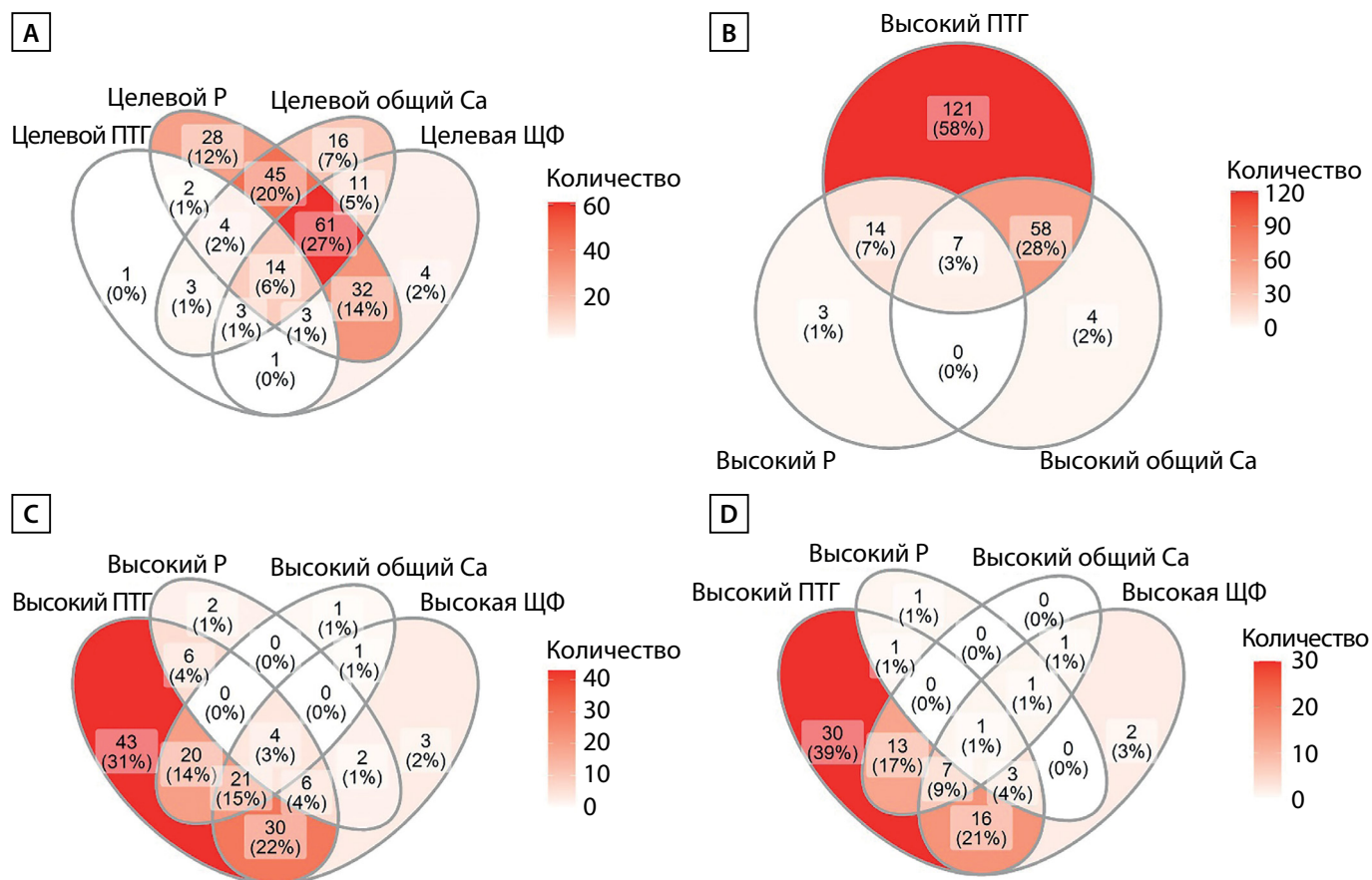


Рисунок 4. А — распространенность целевых значений ПТГ, общего кальция, фосфора и ЩФ у реципиентов почечного трансплантата. В — частота встречаемости специфических биохимических нарушений у реципиентов ПТ. С — частота встречаемости повышенных уровней ПТГ, общего кальция, фосфора и ЩФ у реципиентов ПТ с сохранной функцией трансплантата. D — частота встречаемости повышенных уровней ПТГ, общего кальция, фосфора и ЩФ у реципиентов ПТ со сниженной функцией трансплантата. ПТГ — паратиреоидный гормон, Р — фосфор сыворотки, ЩФ — щелочная фосфатаза сыворотки.

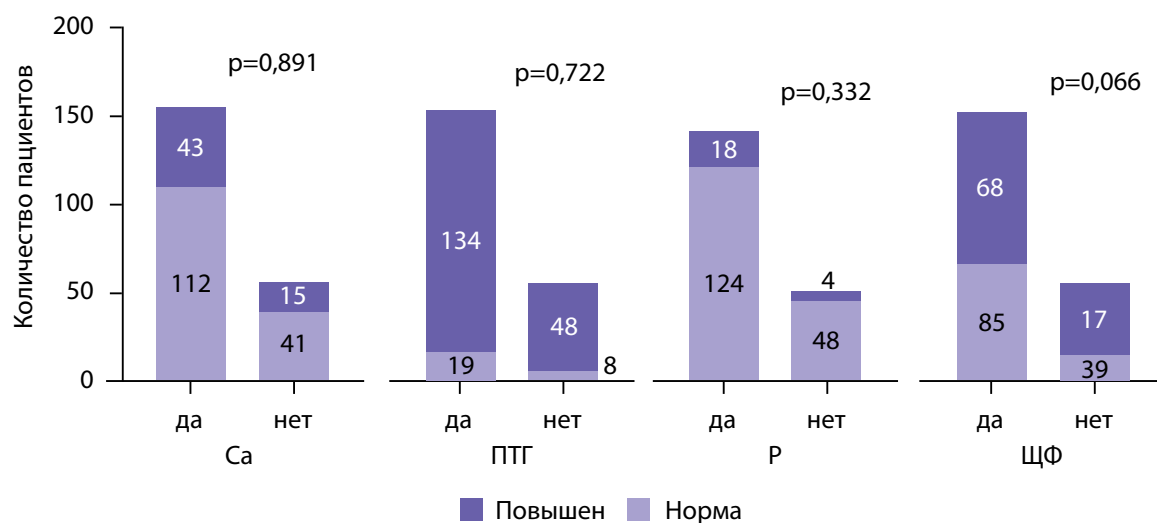


Рисунок 5. Распределение пациентов, получающих и не получающих терапию МКН-ХБП, по категориям по уровню общего кальция, ПТГ, фосфора и ЩФ. Са — общий кальций, ПТГ — паратиреоидный гормон, Р — фосфор сыворотки, ЩФ — щелочная фосфатаза сыворотки.

Терапия МКН-ХБП

Данные о сопутствующей терапии на момент скрининга были доступны у 230 пациентов из 236. Терапию МКН-ХБП получали 173 (75%) реципиентов ПТ. При этом большинство пациентов (75,7%, 131/173) получали терапию препаратами активной формы витамина D (альфа-кальцитриолом), у 19,7% (34/173) пациентов применялись препараты неактивной формы витамина D (колекальциферол), 7% (12/173) пациентов получали лечение кальцимитетиками (цинакальцетом). Лечение фосфатсвязывающими препаратами получали 3 пациента из 173, антирезорбтивную терапию (деносумаб) — 2 пациента.

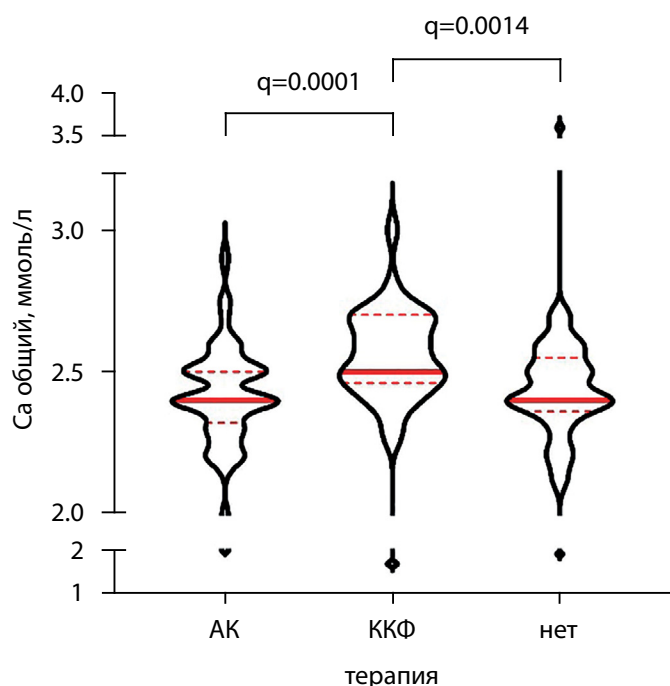


Рисунок 6. Уровни общего кальция сыворотки реципиентов ПТ в группах, получающих и не получающих терапию МКН-ХБП. АК — альфакальцитриол, ККФ — колекальциферол. Тест Краскела-Уоллиса, $p=0,0006$. Указаны скорректированные значения p -value (q) для достоверных различий между группами. Приведены медианы, первый и третий квартили, форма фигур отражает распределение признака. АК — альфакальцитриол, ККФ — колекальциферол.

Нами было проведено сравнение лабораторных данных пациентов, получавших и не получавших терапию МКН-ХБП препаратами аналогов витамина D. Из анализа были исключены пациенты, принимающие препараты других групп. Суммарно лечение альфакальцитриолом или колекальциферолом получали 156 пациентов, без терапии — 57 пациентов. При этом не было выявлено различий между уровнями общего кальция, ПТГ, фосфора и ЩФ при сравнении как абсолютных значений ($p=0,984$, $p=0,07$, $p=0,335$ и $p=0,153$ соответственно), так и соотношения долей пациентов в целевом диапазоне и выше него в этих двух группах (рис. 5).

При сравнении показателей в группах пациентов, получавших монотерапию альфакальцитриолом ($n=123$), колекальциферолом ($n=33$) и не получавших терапии аналогами витамина D ($n=57$), были выявлены существенные различия уровней общего кальция ($p=0,0006$, тест Краскела-Уоллиса): в группе пациентов, принимавших колекальциферол, уровень кальция крови был выше по сравнению с получавшими альфакальцитриол и не получавшими терапии пациентами (рис. 6). Не было выявлено различий по уровню ПТГ ($p=0,171$), фосфора ($p=0,563$), ЩФ ($p=0,098$) в этих трех группах.

Доля пациентов, находящихся в целевом диапазоне по уровню общего кальция сыворотки, была ниже среди тех, кто получал терапию колекальциферолом, по сравнению с получавшими альфакальцитриол и не получавшими терапии реципиентами ПТ — рис. 7. Также отмечались различия в уровне ЩФ в трех группах (критерий χ^2 , $p=0,005$): доля пациентов с ЩФ выше целевого диапазона была больше среди принимавших альфакальцитриол пациентов по сравнению с получающими неактивный витамин D и не получающими терапии больными (рис. 7). Различий в распределении пациентов по категориям «в пределах целевых значений» и «выше целевых значений» по уровню ПТГ и фосфора выявлено не было.

При этом в группе получавших терапию колекальциферолом средняя $pCKF$ была ниже — $40,5 \pm 15,9$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с реципиентами ПТ, получавшими альфакальцитриол ($52,2 \pm 21,9$ мл/мин/1,73 м²) и не получавшими терапии ($59 \pm 20,8$ мл/мин/1,73 м²) — ANOVA $p=0,0003$. Результаты попарных сравнений представлены на рис. 8.

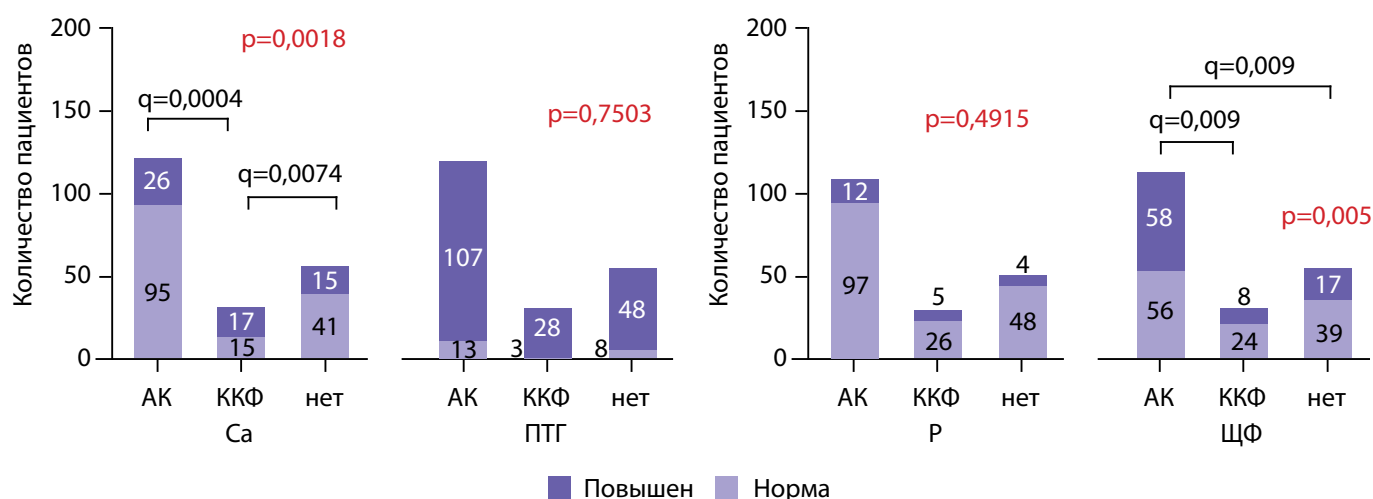


Рисунок 7. Распределение пациентов, получающих и не получающих терапию различными препаратами витамина Д, по категориям по уровню общего кальция, ПТГ, фосфора и ЩФ. Красным цветом обозначены результаты омнибусного теста, также приведены скорректированные значения p-value (q) для достоверных различий между группами. АК — альфакальцидол, ККФ — колекальциферол, Са — общий кальций, ПТГ — паратиреоидный гормон, P — фосфор сыворотки, ЩФ — щелочная фосфатаза сыворотки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование представляет результаты наиболее масштабного на сегодняшний день в РФ скрининга, проведенного среди реципиентов почечного трансплантата с целью оценки распространенности МКН.

Несмотря на всю привлекательность тезиса о том, что трансплантация почки является «идеальной терапией» вторичного гиперпаратиреоза, это утверждение нельзя назвать справедливым. Характерные нарушения МКН-ХБП у реципиентов ПТ включают биохимическую триаду: персистирующее повышение ПТГ, гиперкальциемию и гипофосфатемию. Хорошо известно, что персистенция гиперпаратиреоза после АТП — ТГПТ — является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, утраты трансплантата, а также общей смертности даже у пациентов с стабильной и сохранной функцией трансплантата [5, 6]. Также ТГПТ рассматривают как предиктор развития посттрансплантационной болезни кости [12, 13]. В патогенезе ТГПТ важную роль играет предшествующая гиперплазия околощитовидных желез, которая относительно медленно подвергается обратному развитию; помимо этого, гиперпаратиреоз может развиваться *de novo* при сниженной (субоптимальной) функции почечного трансплантата аналогично тому, как это происходит на додиализных стадиях ХБП [14].

Распространенность ТГПТ, по данным различных исследований, варьирует в широких пределах. В хорошо известном исследовании P. Evenepoel и соавт., анализирующем естественное течение МКН-ХБП у 861 реципиента ПТ, доля пациентов с повышенным уровнем ПТГ спустя 1–4 года после АТП составила 17% [9]. В другом исследовании, включавшем 360 реципиентов АТП с сохранной функцией ПТ, доля пациентов с повышенным выше референсных значений ПТГ достигала 52% [15]. В нашем исследовании персистенция ГПТ оказалась существенно более распространенной (84%), что, вероятно, отчасти может быть объяснено критериями оценки: так, в исследовании P. Evenepoel ГПТ определялся как уровень ПТГ более 100 пг/мл спустя год после АТП для всех пациентов без учета функции трансплантата. Также большая доля пациентов

с ПТГ выше целевого уровня в нашей выборке по сравнению с результатами приведенных выше исследований может объясняться неравной исходной распространенностью и/или тяжестью вторичного ГПТ на претрансплантационном этапе, что косвенно подтверждается результатами проведенного недавно масштабного скрининга

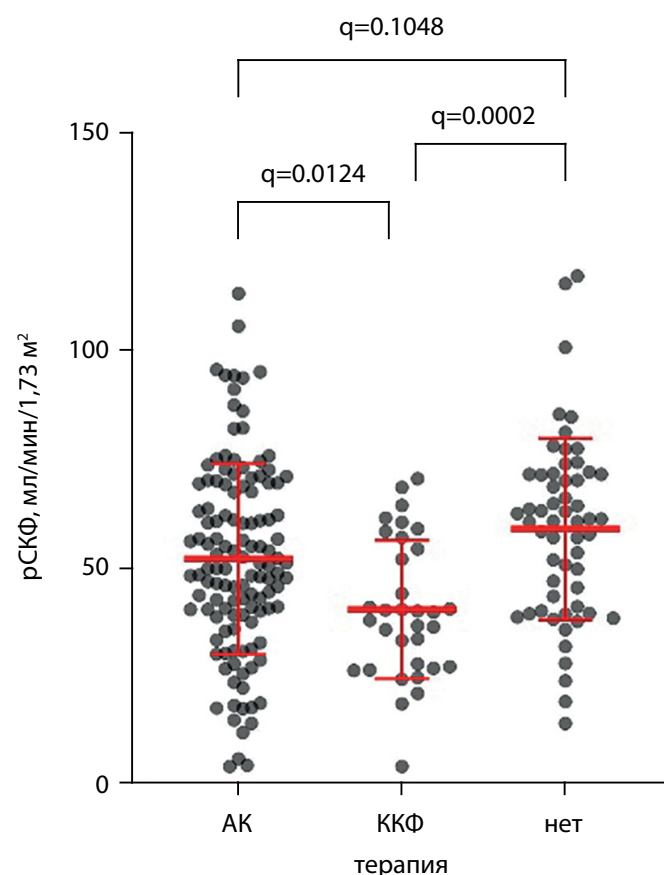


Рисунок 8. Значения рСКФ реципиентов ПТ, получающих и не получающих терапию различными препаратами витамина Д. АК — альфакальцидол, ККФ — колекальциферол. ANOVA $p=0,0003$. Приведены скорректированные значения p-value (q). Приведены распределение, среднее значение, стандартное отклонение среднего. АК — альфакальцидол, ККФ — колекальциферол, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

диализных пациентов Северо-Западного федерального округа [16]. Разница в распространенности персистирующего ГПТ могла бы определяться разной продолжительностью диализного лечения до АТП, т.е. длительностью течения выраженных нарушений МКН-ХБП, однако она оказалась сопоставима у пациентов в нашем исследовании и в упомянутых работах зарубежных авторов [9, 15].

Парадоксальным образом, доля пациентов с повышенным уровнем ПТГ среди пациентов с сохранной функцией трансплантата была несколько выше, чем среди пациентов с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (82 и 65% соответственно). Это может быть связано с определением целевого диапазона для каждой стадии ХБП, принятым в существующих клинических рекомендациях [8]. При этом доля пациентов, находящихся в целевом диапазоне значений ПТГ, не зависела от функции ПТ, что отмечено и другими авторами [9]. Стоит также отметить, что выраженное повышение уровня ПТГ (выше 300 пг/л, что соответствует превышению верхней границы нормы примерно в 2–2,5 раза) отмечалось только у 9% пациентов — вероятно, для некоторых из них в перспективе стоит рассматривать оперативное лечение гиперпаратиреоза (паратиреоидэктомию).

Будучи следствием персистирующего гиперпаратиреоза, высокообменная болезнь костной ткани по результатам биопсии наблюдается почти у половины реципиентов ПТ [17]. В нашем исследовании уровень ЩФ, косвенно отражающий интенсивность обмена в кости, был повышен у 40% скринированных пациентов, коррелируя с уровнем ПТГ сыворотки, что вполне согласуется с известными представлениями о нарушениях костного метаболизма после АТП.

Гипофосфатемия после АТП традиционно считается распространенной, достигая по оценкам некоторых исследователей 90% в раннем посттрансплантационном периоде — до 3 мес после выполнения АТП [18]. В период с 3 до 12 мес после АТП уровень фосфора у большинства пациентов возвращается к нормальным значениям [19]. Р. Evenepoel и соавт. в уже упомянутом нами ранее исследовании приводят более скромные цифры: до 40% пациентов демонстрируют гипофосфатемию в период до года и 12–15% пациентов — в период после года после трансплантации почки [9]. Схожие результаты получены и нами. Развитие гипофосфатемии связывают с сохраняющимися после АТП повышенными уровнями фактора роста фибробластов (ФРФ-23) и ПТГ. Несмотря на снижение обоих этих показателей после успешной АТП, их уровень превышает таковой у пациентов с соответствующей стадией ХБП [19]. Еще одним важным фактором развития гипофосфатемии является терапия глюкокортикоидами. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что глюкокортикоиды снижают экспрессию и активность Na-Pi-котранспортера, локализованного на поверхности клеток тубулярного эпителия проксимальных канальцев, что приводит к снижению его абсорбции [20, 21]. Существуют свидетельства в пользу того, что применение ряда других иммуносупрессивных препаратов также может вносить вклад в развитие гипофосфатемии [22–25]. Индуцированная ФРФ-23 фосфатурия вызывает деминерализацию костей, что в сочетании с кортикостероидной терапией неизбежно приводит к развитию остеопороза и, как следствие, высокой частоте переломов среди реципиентов АТП — почти в четыре раза выше, чем в общей популяции [26–28]. Вместе с тем

существующие данные о влиянии гипофосфатемии на общую смертность реципиентов и риск утраты трансплантата противоречивы [18, 29, 30]. По мере снижения функции трансплантата сохраняющиеся повышенные уровни ФРФ-23 и ПТГ приводят к гиперфосфатемии аналогично тому, как это происходит при ХБП С3–5 до начала ЗПТ. Это хорошо прослеживается и у обследованных нами пациентов (рис. 5). В отличие от гипофосфатемии, гиперфосфатемия у реципиентов ПТ имеет четко доказанную связь как с общей смертностью, так и с риском утраты трансплантата [31, 32]. При этом возможности терапии гиперфосфатемии существенно ограничены: отсутствуют данные об эффективности и безопасности фосфатсвязывающих препаратов у реципиентов ПТ, при этом известно о снижении пиковой концентрации микофенолата мофетила на фоне приема фосфат-биндеров ФСП [33].

Аналогично результатам многочисленных исследований, мы наблюдали высокую частоту гиперкальциемии у реципиентов ПТ как в течение первого года после АТП, так и в более поздние сроки после ее проведения, не связанную с функцией трансплантата на момент скрининга. Вопреки данным, указывающим на снижение доли пациентов с гиперкальциемией в динамике в отдаленном периоде после АТП [9, 34], в нашей выборке она оставалась достаточно высокой, что, по всей видимости, связано с большей частотой встречаемости повышенного уровня ПТГ. Стоит отметить, что большинство обследованных нами пациентов получали терапию препаратами витамина D, что также могло повлиять на этот результат.

Поскольку наиболее существенное снижение ПТГ происходит в течение 0–3 мес после АТП, и в дальнейшем спонтанного улучшения ожидать не стоит, о начале терапии ГПТ следует задуматься уже спустя 3 мес после выполнения успешной АТП. Актуальные клинические рекомендации KDIGO 2017 г. предлагают начинать лечение в течение первого года после трансплантации с целью нормализации биохимических показателей и предотвращения снижения минеральной плотности кости в дальнейшем; при этом отсутствуют указания на какие-либо конкретные значения ПТГ [7]. На практике чаще всего ориентируются на превышение верхней границы нормы этого показателя в 2–2,5 раза [35]. В нашей выборке в терапии МКН-ХБП нуждались три четверти всех обследованных пациентов, что лишний раз свидетельствует в пользу того, что одного лишь факта выполнения трансплантации почки недостаточно, чтобы нормализовать показатели кальций-фосфорного обмена.

Основой терапии МКН-ХБП в посттрансплантационном периоде являются препараты витамина D, поскольку снижение уровня 25(ОН) витамина D часто наблюдается у реципиентов ПТ и ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин и риска утраты функции трансплантата [36]. В настоящее время целевые уровни 25(ОН) витамина D у реципиентов ПТ не определены, и рекомендациями KDIGO 2017 предлагается стратегия выявления и коррекции дефицита витамина D, аналогичная таковой в общей популяции. Применение неактивной формы витамина D позволяет нормализовать уровни ПТГ и кальция, однако остается неясным, влияет ли его применение на минеральную плотность кости у реципиентов ПТ [37]. Применение кальцитриола приводит к снижению уровня ПТГ и повышению

минеральной плотности кости после трансплантации почки, предотвращая потерю костной массы [38]. Вместе с тем применение аналогов витамина D зачастую ограничено развитием гиперкальциемии, которая может усугублять сосудистую кальцификацию и приводить к ухудшению функции трансплантата. В нашем исследовании у половины пациентов, получавших препарат неактивной формы витамина D, было отмечено повышение уровня кальция сыворотки, в то время как применение альфакальцидола было ассоциировано с существенно меньшим риском развития гиперкальциемии. Одним из возможных объяснений может служить тот факт, что средняя pCKF в группе принимающих колкальциферол ККФ пациентов оказалась ниже по сравнению с принимавшими альфакальцидол ($40,5 \pm 15,9$ и $52,2 \pm 21,9$ мл/мин/1,73 м² соответственно). Однако нельзя не признать, что различия могут быть связаны в большей степени с дозами принимаемых препаратов, различиями в показаниях к их назначению, что затруднительно оценить в рамках поперечного исследования.

К ограничениям настоящего исследования следует в первую очередь отнести его срезовой характер и опыт одного центра. Также мы не располагали анамнестическими сведениями о сопутствующей иммуносупрессивной терапии, о выполнении паратиреоидэктомии пациентам в нашей выборке. Также в исследуемой выборке не определяли уровень витамина D, отсутствовала возможность коррекции уровня общего кальция на альбумин, что могло повлиять на результаты. Наблюдательный характер исследования и отсутствие данных о дозировках и возможных изменениях лекарственной терапии не позволяют однозначно судить о наличии причинно-следственной связи между приемом препаратов и уровнем кальция, что диктует необходимость проведения проспективных исследований, направленных на изучение этого вопроса. В то же время сильной стороной исследования можно считать факт сплошного включения всех реципиентов ПТ с различным уровнем функции трансплантата, что отражает реальную клиническую практику, а также определение целевых показателей МКН-ХБП с учетом функции трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного скрининга выявлена высокая частота встречаемости нарушений основных показателей кальций-фосфорного обмена у реципиентов ПТ на различных сроках наблюдения после АТП. Наиболее часто встречались следующие биохимические отклонения: повышенный уровень ПТГ (84% пациентов), общего кальция (29%), ЩФ сыворотки (40,7%). Гипофосфатемия наблюдалась примерно у трети пациентов в первые 12 мес после АТП, в дальнейшем доля ее существенно снижалась. Уровни ПТГ и фосфатов сыворотки, но не общего кальция и ЩФ, имели достоверную связь с функцией трансплантата на момент обследования. Риск посттрансплантационного ГПТ был выше у пациентов с более высокими исходными значениями ПТГ до АТП. Риск посттрансплантационной гиперкальциемии был выше у пациентов с более высокими исходными значениями ПТГ и общего кальция до АТП, а также имевших более продолжительный стаж диализа. В целом лишь у 6% реципиентов ПТ наблюдались целевые уровни всех исследуемых лабораторных показателей МКН, при этом повышенный уровень ПТГ в сочетании с гиперкальциемией был отмечен почти у трети пациентов. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что применение препаратов активной формы витамина D у реципиентов ПТ может быть ассоциировано с меньшим риском развития гиперкальциемии, что требует проведения проспективных исследований для подтверждения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андрусов А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // *Нефрология и диализ*. — 2020. — Т. 22. — №1. — С. 1–71. [Andrushev AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014–2018. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis*. 2020;22(1):1–71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71>
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725–1730. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199912023412303>
3. Huffer WE, Kuzela D, Popovtzer MM, Starzl TE. Metabolic bone disease in chronic renal failure. II. Renal transplant patients. *Am J Pathol*. 1975;78(3):385–400.
4. Nielsen HE, Christensen MS, Melsen F, Tørring S. Bone disease, hypophosphatemia and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 1977;(81):603–610. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4217-5_58
5. Bleskestad I, Bergrem H, Leivestad T, et al. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant*. 2014;28(4):479–486. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.12341>
6. Prakobsuk S, Sirilak S, Vipattawat K, et al. Hyperparathyroidism and increased fractional excretion of phosphate predict allograft loss in long-term kidney transplant recipients. *Clin Exp Nephrol*. 2016;21(5):926–931. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1370-9>
7. Nielsen HE, Christensen MS, Meisen F, Tørring S. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(3):e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>

8. Nephro.ru [Интернет]. Профессиональная организация: Общественная общероссийская организация «Российское диализное общество». Национальные клинические рекомендации: минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. 2015. [Nephro.ru [Интернет]. Professional association: Russian public association «Russian dialysis society». National clinical guidelines on CKD-MBD. 2015. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.nephro.ru/content/files/recommendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>. Ссылка активна на 01.03.2023.
9. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1281-1287. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh128>
10. Nielsen HE, Christensen MS, Meisen F, Tørring S. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150. doi: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
11. Benjamini Y, Krieger AM, Yekutieli D. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate. *Biometrika*. 2006;93(3):491-507. doi: <https://doi.org/10.1093/biomet/93.3.491>
12. Setterberg L, Sandberg J, Elinder C-G, Nordenstrom J. Bone demineralization after renal transplantation: contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(9):1825-1828. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027676>
13. Perrin P, Caillard S, Javier R, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(10):2653-2663. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12425>
14. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):191-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.019>
15. Bleskestad I, Bergrem H, Leivestad T, Gøransson L. Intact parathyroid hormone levels in renal transplant patients with normal transplant function. *Clin Transplant*. 2011;25(5):E566-E570. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01515.x>
16. Новокшенов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю., и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа // *Нефрология*. — 2016. — Т. 20. — №1. — С. 36-50. [Novokshonov KY, Karelin YV, Zemchenkov AY, et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West federal region of Russia. *Nefrologia*. 2016;20(1):36-50. (In Russ.)].
17. Lehmann G, Ott U, Stein G, et al. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3153-3158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.10.001>
18. van Londen M, Aarts B, Deetman P, et al. Post-transplant hypophosphatemia and the risk of death-censored graft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1301-1310. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.10270916>
19. Baia L, Heilberg I, Navis G, de Borst M. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(11):656-666. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.153>
20. Löffing J, Lötscher M, Kaissling B, et al. Renal Na/H exchanger NHE-3 and Na-PO4 cotransporter NaPi-2 protein expression in glucocorticoid excess and deficient states. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1560-1567. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.V991560>
21. Borowitz SM, Granrud GS. Glucocorticoids inhibit intestinal phosphate absorption in developing rabbits. *J Nutr*. 1992;122(6):1273-1279. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/122.6.1273>
22. Haller M, Amatschek S, Wilflingseder J, et al. Sirolimus induced phosphaturia is not caused by inhibition of renal apical sodium phosphate cotransporters. *PLoS One*. 2012;7(7):e39229. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039229>
23. Schwarz C, Böhmig G, Steininger R, et al. Impaired phosphate handling of renal allografts is aggravated under rapamycin-based immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):378-382. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/16.2.378>
24. Kempe D, Dermaku-Sopjani M, Fröhlich H, et al. Rapamycin-induced phosphaturia. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):2938-2944. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq172>
25. Grignani G, Palmerini E, Ferraresi V, et al. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: a non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):98-107. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71136-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71136-2)
26. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1282-1296. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.11371015>
27. Kanaan N, Claes K, Devogelaer J, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1887-1892. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.00950110>
28. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2019;95(6):1461-1470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.024>
29. Jeon H, Kim Y, Park S, et al. Association of serum phosphorus concentration with mortality and graft failure among kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(4):653-662. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.07090716>
30. Nakai K, Mitsuiki K, Kuroki Y, et al. Relative hypophosphatemia early after transplantation is a predictor of good kidney graft function. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(9):1161-1168. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01756-z>
31. Connolly G, Cunningham R, McNamee P, et al. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87(7):1040-1044. doi: <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31819cd122>
32. Merhi B, Shireman T, Carpenter M, et al. Serum phosphorus and risk of cardiovascular disease, all-cause mortality, or graft failure in kidney transplant recipients: an ancillary study of the FAVORIT trial cohort. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):377-385. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.04.014>
33. Pieper A, Buhle F, Bauer S, et al. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2630-2633. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh446>
34. Alagoz S, Trabulus S. Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2330-2333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.181>
35. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw T. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs*. 2019;79(5):501-513. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01074-4>
36. Keyzer C, Riphagen I, Joosten M, et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)2 vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):81-89. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3012>
37. Messa P, Regalia A, Alfieri C. Nutritional vitamin D in renal transplant patients: speculations and reality. *Nutrients*. 2017;9(6):550. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060550>
38. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, et al. Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. *Am J Nephrol*. 2016;43(6):397-407. doi: <https://doi.org/10.1159/000446863>

Рукопись получена: 08.09.2022. Одобрена к публикации: 04.12.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паршина Екатерина Викторовна [Ekaterina V. Parshina, MD];** адрес: 109103, Санкт-Петербург, Россия, Университетская наб., д. 7/9 [address: 7/9, Universitetskaya emb., 109103, Saint-Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3625-1824>; SPIN-код: 9833-1966; e-mail: e.parshina@spbu.ru

Ватазин Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Vatazin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>; e-mail: vatazin@yandex.ru

Кантария Русудана Отаровна, к.м.н. [Rusudana O. Kantaria, MD, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4388-7759>;
e-mail: rusiko_k@mail.ru

Степанов Вадим Анатольевич, к.м.н. [Vadim A. Stepanov, MD, PhD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>;
SPIN-код: 8310-6836, e-mail: vedmak_@rambler.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д.м.н., доцент [Alexey B. Zulkarnaev, MD, PhD, Assistant Professor],
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>; SPIN-код: 3752-8070; e-mail: 7059899@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Ватазин А.В., Паршина Е.В., Кантария Р.О., Степанов В.А., Зулькарнаев А.Б. Паттерн биохимических маркеров минеральных и костных нарушений у реципиентов почечного трансплантата: опыт одного центра // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 47-57 doi: <https://doi.org/10.14341/probl13167>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vatazin AV, Parshina EV, Kantaria RO, Stepanov VA, Zulkarnaev AB. Pattern of biochemical markers of mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: real-world data. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):47-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13167>

ГОНАДОТРОПИНЗАВИСИМОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ



© Д.А. Хабибуллина*, А.А. Колодкина, Т.В. Визеров, Н.А. Зубкова, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В 90% случаев среди девочек и до 25–60% среди мальчиков генез гонадотропинзависимого преждевременного полового развития (ППР) остается неясным. Известно, что 25–27,5% случаев гонадотропинзависимого ППР являются моногенными вариантами и предполагают аутосомно-доминантный характер наследования с неполной пенетрантностью, зависящей от пола. В настоящее время патогенные варианты в генах *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1* ассоциированы с преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в детстве. Генетическая верификация диагноза у пациентов с наследственными формами ППР позволяет расширить наши представления о природе патологии и крайне необходима для проведения медико-генетического консультирования.

ЦЕЛЬ. Изучение клинических особенностей и молекулярно-генетических характеристик пациентов с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследована группа пациентов с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР, наследственный анамнез которых отягощен по раннему и/или преждевременному половому созреванию. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики и полноэкзомное секвенирование методом NGS (next-generation sequencing).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 30 пациентов (29 девочек, 1 мальчик) с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 7,2 года [6,5; 7,7]. Во всех случаях имел место отягощенный семейный анамнез: в 40% случаев — по отцовской линии, в 37% случаев — по материнской линии, в 23% случаев ППР диагностировано у сибсов. Полноэкзомное секвенирование проведено 21 пациенту: в 61,9% случаев (95% ДИ [40; 79]) идентифицированы изменения нуклеотидной последовательности в генах-кандидатах, ассоциированных с гонадотропинзависимым ППР. В подавляющем большинстве (у 77% пациентов) выявлялся дефект гена *MKRN3* (95% ДИ [49; 92]), что согласуется с зарубежными данными о его наибольшей распространенности в структуре моногенных форм ППР, в 23% случаев (95% ДИ [7; 50]) — в других генах-кандидатах, ассоциированных с нейроонтогенезом и нейроэндокринными механизмами регуляции гипоталамо-гипофизарной оси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование демонстрирует важность детального сбора наследственного анамнеза у детей с ППР для определения показаний к проведению молекулярно-генетического анализа. Наличие данных о характере наследования и клинических проявлениях моногенных форм ППР позволит упростить диагностику наследственных форм заболевания, проводить медико-генетическое консультирование семей с последующим своевременным обследованием и назначением патогенетической терапии заболевшим.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие; наследственные формы; *MKRN3*; молекулярно-генетический анализ; семейный анамнез.

GONADOTROPIN-DEPENDENT PRECOCIOUS PUBERTY: GENETIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

© Dina A. Khabibullina*, Anna A. Kolodkina, Timofei V. Vizerov, Natalia A. Zubkova, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: In 90% cases of girls and 25–60% cases of boys the cause of gonadotropin-dependent precocious puberty (PP) is unclear. Up to 25–27.5% of gonadotropin-dependent PP cases are monogenic and suggest autosomal-dominant inheritance with incomplete sex-dependent penetrance. To date, mutations in genes *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1* have been described as causal variants leading to precocious hypothalamic-pituitary axis activation in childhood. Genetic testing in patients with hereditary forms of PP can expand our knowledge of underlying molecular mechanisms of the disease and it is also necessary for genetic counselling.

AIM: To study clinical features and genetic characteristics of patients with idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty.

MATERIALS AND METHODS: A group of patients with idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty and positive family history (early or precocious puberty) was examined. Laboratory and instrumental diagnostic tests, full-exome sequencing (NGS, next-generation sequencing) were provided for all patients.

RESULTS: The study included 30 patients (29 girls, 1 boy) with idiopathic gonadotropin-dependent precocious puberty. The median of patients age at the time of the examination was 7,2 years [6,5; 7,7]. Positive family history presented in all cases: in 40% of patients on father's side, in 37% — on mother's side, in 23% of patients PP was diagnosed in siblings. The full-



exome sequencing was conducted to 21 patients: in 61,9% of cases (95% CI [40;79]) nucleotide variants were identified in genes, associated with gonadotropin-dependent precocious puberty. *MKRN3* gene defect was detected in most cases (77% cases (95% CI [49; 92])), which consistent with international data on its highest prevalence in the monogenic forms of PP. In 23% of cases (95% CI [7; 50]) nucleotide variants were identified in other candidate genes associated with neuroontogenesis and neuroendocrine regulation mechanisms of hypothalamic-pituitary axis.

CONCLUSION: Our study confirms that detailed family history data in children with PP provides a rational approach to molecular-genetic testing. Data of inheritance pattern and clinical manifestations will simplify the diagnosis of hereditary forms of disease and enhance genetic counselling of families, followed by timely examination and administration of pathogenetic therapy.

KEYWORDS: gonadotropin-dependent precocious puberty; hereditary forms; *MKRN3*; genetic analysis; family history.

ОБОСНОВАНИЕ

Центральное (гонадотропинзависимое) преждевременное половое развитие (ППР) представляет собой симптомокомплекс, обусловленный преждевременной активацией механизма импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) вследствие функциональных и/или органических поражений ЦНС, что приводит к преждевременному высвобождению лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов [1–4]. Согласно российским клиническим рекомендациям, половое созревание расценивается как преждевременное при появлении вторичных половых признаков у девочек в возрасте до 8 лет и у мальчиков в возрасте до 9 лет [1]. По данным мировой литературы, частота встречаемости гонадотропинзависимого ППР составляет от 1:5000 до 1:10 000 детского населения, значительно чаще встречаясь среди девочек. В 90% случаев среди девочек и 25–60% среди мальчиков генез преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) остается неясным, и, в случае исключения органической патологии центральной нервной системы, обозначается как идиопатическое [5–7].

В настоящее время ведется множество научных исследований, предметом которых является изучение механизмов, регулирующих активность ГГГО. Доказательства генетической регуляции являются неоспоримыми, что подтверждено рядом популяционных исследований, в которых продемонстрирована корреляция между возрастом начала полового созревания у детей и их родителей, а также более высокая согласованность сроков развития вторичных половых признаков, включая менархе, у монозиготных близнецов. Кроме того, до 27,5% случаев центрального преждевременного полового созревания являются моногенными вариантами и предполагают аутосомно-доминантный характер наследования с неполной пенетрантностью, зависящей от пола [8–11].

В последнее десятилетие было идентифицировано несколько десятков генов в сети нейроэндокринных факторов, которые непосредственно модулируют сроки полового созревания. Несмотря на то что установить молекулярно-генетическую основу заболевания удается не всегда, патогенные варианты в генах *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3*, *DLK1* в настоящее время ассоциированы с преждевременной активацией ГГГО в периоде детства [11–14].

В 2008 г. впервые был обнаружен ген, активирующие мутации в котором являются причиной преждевременной активации ГГГО — *KISS1R*, ранее известный как *GPR54*. Активирующая мутация гена рецептора кисспептина была идентифицирована у девочки с идиопатическим

гонадотропинзависимым ППР. Исследования *in vitro* показали, что наличие мутации приводит к длительной активации внутриклеточных сигнальных путей после связывания кисспептина с рецептором, что может усиливать стимулирующие эффекты лиганда на секрецию ГнРГ, ускоряя тем самым созревание репродуктивной оси [12, 15]. Дальнейшие исследования позволили предположить, что мутации гена кисспептина (*KISS1*) опосредуют большую стабильность мутантного нейропептида и его устойчивость к деградации. Подобные изменения приводят к большей способности стимулировать передачу сигнала к рецептору, являясь причиной преждевременного полового созревания [13].

Роль *MKRN3* в патогенезе гонадотропинзависимых форм ППР впервые была продемонстрирована А. Abreu и соавт. в 2013 г., когда по данным полноэкзомного секвенирования были идентифицированы 15 носителей мутаций с классическими проявлениями центрального ППР [11]. Полученные результаты послужили поводом для дальнейшего поиска мутаций в данном гене у пациентов с семейными формами гонадотропинзависимого ППР, и к настоящему времени описано около 30 мутаций в кодирующих и промоторной областях гена [16–18]. Существует гипотеза о супрессивном влиянии *MKRN3* на активность ГнРГ-секретирующих нейронов, в частности *KISS1* нейронов, как ключевых стимуляторов секреции ГнРГ. Данные подтверждены исследованиями *in vivo*, в которых продемонстрировано прогрессирующее снижение экспрессии *MKRN3* в гипоталамусе грызунов и приматов по мере прогрессии полового созревания. Таким образом был сделан вывод об ингибирующем влиянии гена в периоде пубертата, тогда как потеря его функции способствует преждевременной стимуляции секреции ГнРГ и старту полового созревания. [7, 19, 20]. По данным многочисленных зарубежных исследований мутации в гене *MKRN3* считаются наиболее частой причиной моногенных случаев ППР, составляя до 46% среди семейных вариантов и около 4% — среди спорадических случаев [8, 11, 21, 22].

В 2017 г. А. Dauber и соавт. опубликовали исследование с описанием не синдромальной формы ППР, где у пяти членов одной семьи идентифицирован патогенный вариант в гене *DLK1* [14]. Последующие исследования позволили сделать предположение, что высокая экспрессия *DLK1* в гипоталамусе опосредует стимулирующее влияние кисспептиновых нейронов на секрецию ГнРГ [14, 23]. Несмотря на небольшую частоту выявления патогенных вариантов гена, клиническая картина при инактивирующих мутациях *DLK1* характеризуется специфическим фенотипом, включая раннюю манифестацию

избыточного веса и/или ожирения, нарушения липидного и углеводного обменов.

Однако, в большинстве случаев причина ППР остается невыясненной, что требует дальнейших исследований. Генетическая верификация диагноза у пациентов с наследственными формами ППР необходима для проведения медико-генетического консультирования, а также позволяет расширить наши представления о молекулярно-генетической природе патологии. Ранняя клиническая диагностика и своевременная терапия крайне важны, так как преждевременное половое созревание и менархе связаны с неудовлетворительным ростовым прогнозом и психосоциальной дезадаптацией, а также с повышенным риском метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований [8, 24].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические особенности, гормонально-метаболические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование пациентов проведено в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Время исследования. В исследование включены пациенты, обследованные в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2019 по 2022 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: 30 пациентов с идиопатическим гонадотропинзависимым ППР, наследственный анамнез которых отягощен по раннему и/или преждевременному половому созреванию.

Критерии включения: манифестация полового созревания у девочек в возрасте до 8 лет, у мальчиков в возрасте до 9 лет, наличие отягощенного семейного анамнеза по раннему и/или ППР (по материнской и/или отцовской линии), а также письменное информированное согласие родителей или законного опекуна пациента об участии в исследовании

Критерии не включения: наличие органической патологии ЦНС.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной.

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой одноцентровое интервенционное одномоментное одновыборочное несравнительное исследование, включившее 30 пациентов с гонадотропинзависимым ППР при наличии отягощенного семейного анамнеза. Набор пациентов проводился на основании соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее стандартные и специальные методы.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Протокол исследования включал в себя клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза, с физикальным осмотром с оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей (расчет SDS роста, скорости роста, целевого и конечного прогнозируемого роста по Bayley-Pinneau проведен с помощью компьютерной программы Auxology 1,0 (Pfizer, США) и оценкой стадии полового развития по шкале Таннер).

Лабораторная диагностика включала оценку уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола у девочек и тестостерона у мальчиков.

Инструментальная диагностика включала проведение УЗИ органов малого таза у девочек и органов мошонки у мальчиков, рентгенографию кистей рук с оценкой костного возраста, МРТ головного мозга.

Лабораторное исследование уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Vitros 3600 (Ortho Clinical Diagnostics, «Johnson & Johnson», США) в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. За допубертатные нормы половых стероидов принимались уровни ЛГ менее 0,2 Ед/л, эстрадиола менее 55 пмоль/л, тестостерона менее 0,6 нмоль/л [1, 2, 25]. Функциональная проба с аналогом ГнРГ (Бусерелин 150 мкг интраназально) проведена всем пациентам кроме 4 девочек, у которых наступило менархе (оценивались базальные и стимулированные уровни ЛГ и ФСГ на 60 и 240 минутах).

Ультразвуковое исследование проводилось в консультативно-диагностическом центре ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare, Австрия) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5–5 МГц при проведении УЗИ органов малого таза и с использованием линейного датчика с частотой 1–12 МГц при проведении УЗИ органов мошонки. За норму для девочек допубертатного возраста (2–7 лет) принимались размеры матки соответствующие 3,2x1,5x0,9 см, а объем яичников не превышающий 1,7 см³ [1, 25].

Рентгенография кистей с лучезапястными суставами проводилась в прямой проекции по стандартной методике с оценкой костного возраста по рентгенологическому атласу Tanner Whitehouse (TW-20).

Магнитно-резонансная томография головы проводилось на аппарате Optima MR450w, (GE Healthcare) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в T1 и T2 взвешенных режимах по стандартной методике.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний Института персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.). Забор крови производился из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробирки с консервантом этилендиаминтетраацетатом в концентрации 1,2–2,0 мг на 1 мл крови. Геномную ДНК извлекали роботизированной станцией Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co.,

Ltd., China) из периферической крови с использованием набора для выделения геномной ДНК из цельной крови NucleoMag Blood (MN). Выделенную ДНК качественно и количественно анализировали с помощью спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) и набора Qubit dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) соответственно.

Подготовку полногеномной библиотеки (KAPA HyperPlus, Roche, Швейцария) и обогащение матрицы ДНК (KAPA HyperCapture, Roche, Швейцария) производили в соответствии с протоколами производителя используя набор зондов KAPA HyperExome (Roche, Швейцария).

Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, HGMD, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) и российского руководства по интерпретации данных NGS. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по различным критериям как нейтральные, не включены в заключение. Средняя глубина покрытия была не менее 70x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10x — не менее 97%.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводился в программах Statistica 8.0 (StatSoft, США), MS Excel 2010 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде среднего, минимального и максимального значений (мин; макс) для ультразвуковых размеров матки и яичников у девочек, и медианы и интерквартильного размаха остальных показателей: Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде частот (%), 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для относительных частот рассчитан с помощью метода Клоппера–Пирсона.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол № 26 от 22.12.2021. Информированное согласие получено от родителей и/или законных опекунов всех обследованных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 30 пациентов (29 девочек, 1 мальчик) с идиопатическим ППР центрального генеза. Наследственный анамнез у всех пациентов отягощен по раннему и/или ППР: у 12 пациентов (40%) отягощенный анамнез установлен по отцовской линии, у 11 пациентов (37%) — по материнской линии, в 7 случаях ППР отмечалось у сибсов (23%). Медиана возраста пациентов на момент обследования составляла 7,2 года [6,5; 7,7].

Первым симптомом у девочек являлось телархе, медиана возраста манифестации — 6 лет [5,0; 6,6]. На момент обследования в Институте детской эндокринологии 64,3% девочек имели II стадию развития молочных желез по шкале Таннер (B2), 35,7% девочек — III стадию (B3). В 60,7% случаев лобковое оволосение соответствовало I стадии по шкале Таннер (P1), в 39,3% — II стадии (P2). У четырех пациенток (14,2%) на момент обследования имелось менархе: медиана наступления менархе — 8,1 лет [7,2; 8,9]. У единственного мальчика первые признаки заболевания отмечены в 8,1 лет, а на момент обследования половое развитие соответствовало III стадии по шкале Таннер, объем яичек — 10 мл (d=s).

У всех пациентов отмечалось ускорение темпов роста и костного созревания: медиана SDS роста составила 1,4 [1,9; 2,5], медиана скорости роста — 8 см в год [8,4; 9,3], медиана SDS скорости роста составила +2,0 [2,9; 3,4], медиана костного возраста — 8,8 лет [9,8; 11]. Медиана опережения костного возраста относительно паспортного составила 1,9 лет [2,7; 1,4].

Базальный уровень ЛГ превышал допубертатные значения у 96,5% пациентов: медиана ЛГ — 0,9 Ед/л [1,5; 4,0], а уровни половых стероидов у 100% пациентов (медиана эстрадиола 73,5 пмоль/л [86,8; 142], уровень тестостерона у мальчика составил 5,9 нмоль/л. Результаты стимуляционной пробы с бусерелином подтвердили гонадотропинзависимый генез ППР: медиана максимального уровня ЛГ составила 24,2 Ед/л [24,2; 40,0], ФСГ — 22,5 Ед/л [13,1; 31,7]. Ни в одном из случаев не отмечено превышения стимулированных уровней ФСГ над ЛГ, характерного для изолированного телархе.

По результатам ультразвукового исследования органов малого таза у девочек размеры матки превышали возрастные допубертатные нормы: среднее значение длины матки составляло — 3,32 см (2,2; 5), ширины матки — 2,2 см (1,3; 4,3), толщины матки — 1,6 см (0,9; 2,8). Средний объем правого яичника составил 3,2 см³ (0,9; 9,2), левого яичника — 3 см³ (0,6; 7,2), что также превышало допубертатные нормы.

Принимая во внимание данные наследственного анамнеза 21 пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS). Изменения нуклеотидной последовательности в генах — кандидатах, ассоциированных с гонадотропинзависимым ППР обнаружены у 13 пациентов (61,9% случаев, 95% ДИ [40; 79].

В 77% случаев (95% ДИ [49; 92]) идентифицированы варианты в гене *MKRN3*, в 23% случаев (95% ДИ [7; 50]) — в других генах-кандидатах, ассоциированных с ППР: *MAPK8IP3* (omim no. 605431), *POU1F1* (omim no. 173110) и *NPFF1R* (omim no. 607448) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического анализа и некоторые клинические характеристики пациентов

№ пациента	Возраст манифестации ППР	Возраст обследования	Стадия полового развития по Таннер	Семейный анамнез по ППР	Молекулярно-генетическое исследование				
					Ген	Вариант, белок	Тип мутации	In silico анализ	Патогенность ACMG
1	4 года	7,5 лет	B2 P2	МЛ	<i>MAPK8IP3</i> (NM_001318852.2)	c.3830G>T (p.Gly1277Val)	M	H	НКЗ
2	4 мес.	4,1 лет	B2 P1	МЛ	<i>POU1F1</i> (NM_000306.4)	c.370A>G (p.Met124Val)	M	H	НКЗ
3	7,2 лет	7,4 лет	B2 P1	МЛ	<i>NPFFR1</i> (NM_022146.5)	c.452A>T (p.Glu151Val)	M	H	НКЗ
4	5 лет	6,6 лет	B3 P1	ОЛ	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.690dupT (p.T230fs)	Fs	П	ВП
5	6 лет	7,8 лет	B2 P1	ОЛ	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.1091G>C (p.Cys364Ser)	M	П	ВП
6	4,2 лет	5,1 лет	B2 P1	ОЛ, С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.118G>T (p.E40X)	N	П	ВП
7	5 лет	9,1 лет	B4 P4, Менархе+	ОЛ, С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.118G>T (p.E40X)	N	П	ВП
8	6,5 лет	6,11 лет	B2 P1	С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.343T>A (p.Cys115Ser)	M	П	НКЗ
9	5 лет	6,9 лет	B2 P1	С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.343T>A (p.Cys115Ser)	M	П	НКЗ
10	6,1 лет	7 лет	B2 P1	ОЛ	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.1091G>C, (p.Cys364Ser)	M	П	ВП
11	8 лет	8,3 лет	B3 P1, Менархе+	С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.1088A>G, (p.Gln363Arg)	M	ВП	НКЗ
12	7,7 лет	8 лет	B3 P1	С	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.1088A>G, (p.Gln363Arg)	M	ВП	НКЗ
13	6 лет	7,3 лет	B3 P2, Менархе+	ОЛ	<i>MKRN3</i> (NM_005664.4)	c.1199G>C, (p.Cys400Ser)	M	П	ВП

Примечание. МЛ — материнская линия, ОЛ — отцовская линия, С — сибс, П — патогенный, ВП — вероятно патогенный, H — нейтральный, НКЗ — неопределенная клиническая значимость, M — missense, N — nonsense, Fs — frameshift, ASMG — American College of Medical Genetics and Genomics, In silico анализ — биоинформатические алгоритмы предсказательности патогенности.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов, около 27,5% семейных случаев ППР являются моногенными [11]. В нашем исследовании варианты замены были выявлены в 61,9% случаев. В подавляющем большинстве выявлялся дефект гена *MKRN3* (77–95% ДИ [49; 92], что подтверждает его наибольшую распространенность в структуре моногенных форм ППР [8, 9, 11].

В проведенном нами исследовании клиническая картина наследственных, в том числе моногенных, форм ППР сопоставима с иными центральными формами заболевания, характеризующаясь последовательным развитием вторичных половых признаков в сочетании с ускорением темпов роста и костного созревания. Средний воз-

раст манифестации заболевания среди девочек соответствовал 6 годам [5,0;6,6], что сопоставимо с зарубежными данными [10, 26, 27]. Возраст начала пубертата у мальчика в нашем исследовании соответствовал 8,5 годам.

В исследовании L. Valadares и соавт., включавшем 880 пациентов с идиопатическим ППР, у 89 из которых описаны патогенные варианты *MKRN3*, специфичных лабораторно-инструментальных данных не выявлено: медианы базального и стимулированного уровней ЛГ составляли 1,27 МЕ/л и 22,0 МЕ/л соответственно, медиана ускорения костного возраста соответствовала 2,3 годам [16], что согласуется с результатами нашего исследования. В 2021 г. Seraphim и соавт. также сообщили об отсутствии отличительных диагностических показателей среди 71 пациента с мутациями *MKRN3*.

В нашей когорте патогенные варианты обнаружены только среди девочек, что отличается от международных данных о наибольшей распространенности мутаций *MKRN3* среди мальчиков [16, 18], однако учитывая ограничения исследуемой нами группы (недостаточное число зарегистрированных мальчиков) достоверно проанализировать данный показатель не представилось возможным.

Ген *MKRN3*, локализованный на длинном плече 15 хромосомы в критической области синдрома Прадера-Вилли (15q11.2), характеризуется импринтинговым характером наследования. Отсутствие экспрессии материнского аллеля определяет специфичный тип наследования — заболевание развивается в случаях, когда дефект унаследован по отцовской линии [7, 19]. Заподозрить дефект данного гена возможно при детальном сборе семейного анамнеза, анализируя полученные данные в контексте возможного импринтингового типа наследования. В нашей когорте у 5 пациенток достоверно прослеживался характерный семейный анамнез по отцовской линии, что позволило идентифицировать моногенный генез заболевания. Однако, неполная пенетрантность гена позволяет объяснить отсутствие характерных наследственных данных у другой части пациентов или же свидетельствовать в пользу спорадического характера заболевания. В литературе также имеются сообщения о бессимптомном носительстве патогенных вариантов, подтверждающая вероятность неполной пенетрантности гена [28, 29].

В значительно меньшем количестве (23% случаев, 95% ДИ [7; 50]) в нашем исследовании удалось идентифицировать ранее не описанные варианты нуклеотидных последовательностей в других генах — кандидатах, ассоциированных с центральным ППР. Поводом для проведения генетического тестирования стал подробный анализ наследственного анамнеза: у двух пациенток раннее половое созревание с преждевременным менархе прослеживалась по материнской линии, в другом случае ППР диагностировано у единоутробной сестры.

Первой находкой стала гетерозиготная замена (с.3830G>T, p.Gly1277Val) в гене митоген-активированной протеинкиназы 8 — *MAPK8IP3* (NM 001318852.2) у пациентки с отягощенным по материнской линии наследственным анамнезом. Ген локализован на коротком плече 16 хромосомы (16p13), характеризуется аутосомно — доминантным типом наследования. Продуктом экспрессии гена является белок JIP3, один из компонентов МАРК — сигнального пути, который участвует в аксональном транспорте (связывает биологически активное вещество с транспортными белками), а также в эмбриогенезе таламуса и гиппокампа. Гетерозиготные мутации ассоциированы с различными вариантами нарушений развития нервной системы (задержка психомоторного развития, нарушения интеллекта в 50% случаев сочетающиеся с аномалиями головного мозга). В 2019 г. S. Iwasawa и соавт. опубликовали серию клинических наблюдений, где из пяти пациентов с патологией ЦНС в двух случаях диагностировано гонадотропинзависимое преждевременное половое созревание. У всех пациентов идентифицированы гетерозиготные варианты в *MAPK8IP3* [30]. Идентифицированная нами замена не описана ранее. Компьютерные алгоритмы предсказательности указывают нейтральный эффект варианта на функцию белка.

Однако учитывая влияние гена на процессы пренатальной дифференцировки ряда структур головного мозга, а также на биологические процессы в нервных клетках нельзя исключить его влияние и взаимодействие с нейрорепептидами, опосредующими деятельность ГнРГ — регулятора, что требует дальнейших функциональных исследований (in vivo или in vitro).

Следующей находкой стало обнаружение ранее не описанного, гетерозиготного варианта (с.370A>G, p.Met124Val) в гене *POU1F1* (NM 000306.4) у пациентки с отягощенным семейным анамнезом по материнской линии. Ген картирован на коротком плече 3 хромосомы (3p11.2), характеризуясь как аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным типом наследования. Подавляющее большинство клинических фенотипов, обусловленных патогенными вариантами *POU1F1*, характеризуются изолированным и/или комбинированным дефицитом гормонов аденогипофиза. В 2018 г. Firdevs Bas и соавт. опубликовали результаты собственных наблюдений за пациентами с комбинированным дефицитом тропных гормонов в сочетании с гонадотропинзависимым преждевременным половым созреванием [33]. Согласно литературным данным, взаимодействие *POU1F1* с рядом транскрипционных факторов, в частности, с GATA — связывающим фактором 2, необходимо для целенаправленной и селективной дифференцировки тиреотропной и гонадотропной клеточных линий аденогипофиза [31]. Кроме того, в исследованиях in vivo продемонстрировано влияние *POU1F1* на эволюцию и регуляцию активности рецептора ГнРГ [32]. Сверхэкспрессия GATA2 вероятная при мутациях *POU1F1* приводит к увеличению гонадотропной дифференцировки и избыточной секреции гонадотропинов, что гипотетически объясняет развитие ППР [33]. Анализ in silico предсказывает нейтральный эффект замены на функцию белка. Для изучения роли мутации в патогенезе преждевременной активации ГГТО необходимы дальнейшие исследования, в частности, анализ наследования варианта для установления его cosegregации с болезнью и проверка патогенности функциональными исследованиями.

Не менее интересным стала идентификация нуклеотидного варианта с.452A>G, p.Glu151Gly в гене нейрорепептидного рецептора *NPFFR1* (NM 022146.5). Ген локализован на длинном плече 10 хромосомы (10q22.1). Продуктом его экспрессии является нейрорепептидный рецептор FF1 (NPFFR1), который локализован на ГнРГ — секретирующих нейронах гипоталамуса. Среди афферентов к ГнРГ — секретирующим нейронам идентифицирована большая группа так называемых RF — амидов (аргинин — фенилаланиновые амиды), которые обладают стимулирующими или ингибирующими эффектами на ГнРГ — секретирующие нейроны, в частности, ксипептин относится к группе стимулирующих нейрорепептидов. Ингибирующую роль на секрецию ГнРГ оказывают RFRP — пептиды (аргинин — фенилаланин связанные пептиды), синтезируемые в ядрах гипоталамуса. При взаимодействии данных пептидов с соответствующими рецепторами (NPFFR1) реализуется их ингибирующий эффект на секрецию ГнРГ [34–36], что позволяет предположить их непосредственную роль в контроле ГГТО. В 2017 г. He Y и соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой снижение уровня RFRP — пептидов и их ингибирующего эффекта на деятельность ГнРГ —

нейронов гипоталамуса являются одним из механизмов запуска полового созревания. Аберрации в гене *NPFFR1* могут быть причиной преждевременного снижения уровня последних, способствуя преждевременной активации ГГГО [37].

Таким образом, у 23% пациентов с ППР выявлены замены в генах, ассоциированных с нейроонтогенезом, а также с нейроэндокринными механизмами регуляции гипоталамо-гипофизарной оси. Идентифицированные замены не описаны ранее, биоинформатические алгоритмы предсказывают нейтральный эффект вариантов на функцию белка. Однако в связи с недостаточным количеством имеющихся данных невозможно исключить их влияние на регуляцию нейроэндокринных сигнальных путей и в патогенезе ППР, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Ограничения исследования.

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки, неопределенность оценок также связана с малым размером исследуемой выборки.

Направления дальнейших исследований

В продолжение работы планируются расширение выборки, дальнейшее проведение молекулярно-генетического исследования генов-кандидатов, имеющих взаимосвязь с развитием ППР центрального генеза. Следующим этапом планируется провести поиск взаимосвязи между клиническими данными и результатами молекулярно-генетического исследования в исследуемых группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся исследования по генам, ассоциированным с развитием гонадотропинзависимого преждевременного полового созревания, а также наличие данных о характере наследования и клинических проявлениях

моногенных форм патологии, позволят улучшить эффективность молекулярно-генетического анализа и упростить диагностику наследственных форм заболевания. Проведенное нами исследование демонстрирует важность детального сбора наследственного анамнеза у детей с ППР для определения показаний к проведению молекулярно-генетического анализа.

Эффективность генетического тестирования возможно оценить по ранней постановке диагноза и снижению неблагоприятных последствий несвоевременно диагностированной патологии. Помимо понимания фундаментальных патогенетических механизмов развития заболевания, неотъемлемой частью исследования является медико-генетическое консультирование семей, необходимое для своевременного обследования и назначения патогенетической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», бюджетных средств лечебно-профилактического учреждения — участника исследования (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

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

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

Участие авторов. Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А. — концепция и дизайн исследования, предоставление материалов исследования и анализ данных, интерпретация результатов, подготовка финальной версии статьи; Визеров Т.В. — анализ данных, интерпретация результатов; Зубкова Н.А. — анализ полученных данных, написание статьи; Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Преждевременное половое развитие: Клинические рекомендации* / В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, М.А. Карева, и др. Российская ассоциация эндокринологов. — М.: Российская ассоциация эндокринологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 71 с. [*Prezhdevremennoe polovoe razvitiye: Klinicheskie rekomendacii*. Ed by VA Peterkova, OB Bezlepkina, MA Kareva, et al. Rossijskaja asociacija jendokrinologov. Moscow: Rossijskaja asociacija jendokrinologov, Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2021. 71 p. (In Russ.)].
2. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 84-103. [Peterkova VA, Alimova IL, Bashnina EB, et al. Clinical guidelines «Precocious puberty». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):84-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12821>
3. Дедов И.И., Петеркова В.А. *Справочник детского эндокринолога*. — М.: Литтерра; 2020. С. 91-103. [Dedov II, Peterkova VA. *Spravochnik detskogo endokrinologa*. Moscow: Litterra; 2020. P. 91-103. (In Russ.)].
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. *Руководство по детской эндокринологии*. — М.: Универсум пабблишинг; 2006. [Dedov II, Peterkova VA. *Rukovodstvo po detskoj endokrinologii*. Moscow: Universum publishing; 2006. (In Russ.)].
5. Partsch C-J. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update*. 2001;7(3):292-302. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/7.3.292>
6. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(10):3073-3087. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
7. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: Recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(4):542-555. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14475>
8. Roberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):R107-R117. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0103>
9. Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(4):172-181. doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00521>
10. Mancini A, Magnotto JC, Abreu AP. Genetics of pubertal timing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(1):101618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101618>
11. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-2475. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302160>

12. Teles MG, Bianco SDC, Brito VN, et al. A GPR54 -Activating Mutation in a Patient with Central Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(7):709-715. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>
13. Silveira LG, Noel SD, Silveira-Neto AP, et al. Mutations of the KISS1 Gene in Disorders of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2276-2280. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2421>
14. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, et al. Paternally inherited DLK1 deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557-1567. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3677>
15. Bianco SDC, Vandepas L, Correa-Medina M, et al. KISS1R intracellular trafficking and degradation: Effect of the Arg386Pro Disease-Associated Mutation. *Endocrinology*. 2011;152(4):1616-1626. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0903>
16. Valadares LP, Meireles CG, De Toledo IP, et al. MKRN3 mutations in central precocious puberty: A systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):979-995. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00041>
17. Aycan Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, et al. Investigation of MKRN3 mutation in patients with familial central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):223-229. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5506>
18. Bessa DS, Macedo DB, Brito VN, et al. High frequency of MKRN3 mutations in male central precocious puberty previously classified as idiopathic. *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):17-25. doi: <https://doi.org/10.1159/000446963>
19. Abreu AP, Toro CA, Song YB, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest*. 2020;130(8):4486-4500. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI136564>
20. Зубкова Н.А., Колодкина А.А., Макрецкая Н.А., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 3 семейных случаев гонадотропинзависимого преждевременного полового развития, обусловленного мутациями в гене MKRN3 // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 55-61. [Zubkova NA, Kolodkina AA, Makretskaya NA, et al. Clinical and molecular genetic features of 3 family cases of the central precocious puberty, due to MKRN3 gene defects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):55-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12745>
21. Grandone A, Cirillo G, Sasso M, et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine*. 2018;59(1):203-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1281-x>
22. Simon D, Ba I, Mekhail N, et al. Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0488>
23. Zhu J, Kusa TO, Chan Y-M. Genetics of pubertal timing. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):532-540. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000642>
24. Yoo J-H. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women. *Korean J Pediatr*. 2016;59(9):355-361. doi: <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.355>
25. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. *Половое развитие детей: норма и патология*. М.: Колор Ит Студио; 2002. [Dedov II, Semicheva TV, Peterkova VA. *Polovoe razvitiye detej: norma i patologiya*. Moscow: Kolor It Studio; 2002. (In Russ.)].
26. Seraphim CE, Canton APM, Montenegro L, et al. Genotype-phenotype correlations in central precocious puberty caused by MKRN3 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1041-e1050. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa955>
27. Ramos C de O, Macedo DB, Canton APM, et al. Outcomes of patients with central precocious puberty due to loss-of-function mutations in the MKRN3 gene after treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Neuroendocrinology*. 2020;110(7-8):705-713. doi: <https://doi.org/10.1159/000504446>
28. Dimitrova-Mladenova MS, Stefanova EM, Glushkova M, et al. Males with paternally inherited MKRN3 mutations may be asymptomatic. *J Pediatr*. 2016;179(2):263-265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.065>
29. Christoforidis A, Skordis N, Fanis P, et al. A novel MKRN3 nonsense mutation causing familial central precocious puberty. *Endocrine*. 2017;56(2):446-449. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1232-6>
30. Iwasawa S, Yanagi K, Kikuchi A, et al. Recurrent de novo MAPK8IP3 variants cause neurological phenotypes. *Ann Neurol*. 2019;85(6):927-933. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25481>
31. Dasen JS, O'Connell SM, Flynn SE, et al. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell*. 1999;97(5):587-598. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80770-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80770-9)
32. Gordon DF, Lewis SR, Haugen BR, et al. Pit-1 and GATA-2 Interact and Functionally Cooperate to Activate the Thyrotropin β -Subunit Promoter. *J Biol Chem*. 1997;272(39):24339-24347. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.39.24339>
33. Baş F, Abalı ZY, Toksoy G, et al. Precocious or early puberty in patients with combined pituitary hormone deficiency due to POU1F1 gene mutation: case report and review of possible mechanisms. *Hormones*. 2018;17(4):581-588. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0079-4>
34. Leon S, Velasco I, Vázquez MJ, et al. Sex-Biased Physiological Roles of NPFF1R, the Canonical Receptor of RFRP-3, in Food Intake and Metabolic Homeostasis Revealed by its Congenital Ablation in mice. *Metabolism*. 2018;87(7):87-97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.07.003>
35. Ducret E, Anderson GM, Herbison AE. RFamide-Related Peptide-3, a mammalian gonadotropin-inhibitory hormone ortholog, regulates gonadotropin-releasing hormone neuron firing in the mouse. *Endocrinology*. 2009;150(6):2799-2804. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-1623>
36. Wu M, Dumalska I, Morozova E, et al. Gonadotropin inhibitory hormone inhibits basal forebrain vGluT2-gonadotropin-releasing hormone neurons via a direct postsynaptic mechanism. *J Physiol*. 2009;587(7):1401-1411. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.166447>
37. He Y, Sun W, Yu J. Is precocious puberty linked to hypothalamic expression of arginine-phenylalanine-amide-related peptide? *Iran J Basic Med Sci*. 2017;20(10):1074-1078. doi: <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9397>

Рукопись получена: 27.12.2022. Одобрена к публикации: 22.01.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Хабибуллина Дина Альбертовна [Dina A. Khabibullina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8625-7661>; SPIN-код: 1303-9678; e-mail: dina.khabi@yandex.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Визеров Тимофей Викторович [Timofei V. Vizerov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4973-2582>; SPIN-код: 6145-5175; e-mail: vtv@mail.ru

Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6097-7831>; SPIN-код: 5064-9992; e-mail: zunata2006@yandex.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Хабибуллина Д.А., Колодкина А.А., Визеров Т.В., Зубкова Н.А., Безлепкина О.Б. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие: молекулярно-генетические и клинические характеристики // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 58-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13215>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khabibullina DA, Kolodkina AA, Vizerov TV, Zubkova NA, Bezlepkina OB. Gonadotropin-dependent precocious puberty: genetic and clinical characteristics. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):58-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13215>

ОСОБЕННОСТИ ОБОНЯНИЯ И РАЗМЕРЫ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ ПРИ СИНДРОМЕ КАЛЬМАНА



© К.Д. Кокорева*, И.С. Чугунов, В.П. Владимирова, Т.Е. Иванникова, В.П. Богданов, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В подавляющем большинстве пациенты с синдромом Кальмана отмечают неспособность различать запахи, что помогает своевременно установить диагноз. Некоторые из пациентов с синдромом Кальмана не предъявляют подобных жалоб, но при помощи ольфактометрии с использованием специальных наборов пахучих веществ у них выявляются нарушения обоняния. Нарушения обоняния часто отмечаются у пациентов с гипоплазией или аплазией одной или обеих обонятельных луковиц (ОЛ). Характер взаимосвязи размеров обонятельных луковиц и гипо- или аносмии по результатам ольфактометрии у пациентов с ВИГГ в настоящее время мало изучен.

ЦЕЛЬ. Изучить размеры ОЛ и обонятельную функцию у детей с ВИГГ. Установить наличие взаимосвязи между размерами ОЛ и обонятельной функцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование. В исследование включены 34 пациента. Основную группу составили 19 детей с гипогонадотропным гипогонадизмом (15 — с синдромом Кальмана, 4 — с нормосмическим гипогонадотропным гипогонадизмом). Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга с оценкой размеров ОЛ, ольфактометрический тест (Sniffin' Sticks Test) и молекулярно-генетические исследования. Контрольную группу составили 15 детей, у которых при проведении МРТ орбит дополнительно оценивали размеры ОЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 19 пациентов с ВИГГ нормальные размеры ОЛ имелись только у 1 пациента. У детей с гипогонадизмом высота и ширина ОЛ оказались достоверно меньше ($p < 0,01$) в сравнении с контролем. Медиана высоты правой луковицы (ПЛ) у пациентов с ВИГГ составила 1,0 мм [0,2; 1,8] против 3,0 [2,5; 3,2] в контрольной группе, медиана ширины ПЛ — 1,0 мм [0,2; 1,9] против 2,5 [2,0; 3,0], медиана высоты левой луковицы (ЛЛ) у пациентов с ВИГГ — 0,8 мм [0,0; 1,2] против 3,0 [2,7; 3,2], медиана ширины ЛЛ — 0,8 мм [0,0; 1,2] против 2,5 [2,0; 3,0]. Выявлена корреляция между высотой ($r=0,59$) и шириной ($r=0,67$) левой ОЛ и результатами ольфактометрического теста ($p < 0,05$). У 4 пациентов субъективная оценка обонятельной функции не совпала с данными ольфактометрического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Ольфактометрия позволила выявить нарушения обоняния у 78,5% пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом (15 из 19 пациентов), при этом субъективно на нарушения обоняния жаловались только 11 из 19 пациентов. Впервые в РФ представлены размеры ОЛ у пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом. У 94,7% пациентов вне зависимости от нарушения обонятельной функции отмечалась гипоплазия и/или аплазия одной или обеих ОЛ. Чаще всего встречалась гипоплазия обеих луковиц (36,8%), изменения ольфакторных луковиц (гипоплазия или аплазия) с одной стороны имелись у 31,6% пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Кальмана; аносмия; гипосмия; ольфактометрическое исследование; гипоплазия обонятельных луковиц; аплазия обонятельных луковиц.

OLFACTORY FUNCTION AND OLFACTORY BULBS IN PATIENTS WITH KALLMANN SYNDROME

© Kristina D. Kokoreva*, Igor S.Chugunov, Victoria P. Vladimirova, Tatyana E. Ivannikova, Viktor P. Bogdanov, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The majority of Kallmann patients have anosmia or hyposmia. This is how the disease is diagnosed. Some of them don't have such complaints but olfactory dysfunction is diagnosed via olfactometry. Nowadays there is the lack of information about correlation between olfactometry results and subjective complaints. Correlation between olfactory bulbs size and olfactory dysfunction has been little studied.

AIM: To explore olfactory bulb size and olfactory function in patients with congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. To correlate olfactory bulb sizes and smell test scores.

MATERIALS AND METHODS: Single-centre comparative study. 34 patients were included. The main group consisted of 19 patients with hypogonadotropic (15 –with Kallmann syndrome, 4 — with normosmic hypogonadism). Olfactory bulbs MRI were provided to all the patients, olfactory test (Sniffin' Sticks Test) and molecular-genetic studies were provided in all patients with hypogonadism. Control group consisted of 15 patients who were provided with orbits MRI. Olfactory bulbs were evaluated additionally in them.



RESULTS: Normal size of olfactory bulbs were only in 1 patient with hypogonadism. Olfactory bulbs height and width were significantly smaller in patients with hypogonadism in comparison with control group ($p < 0.01$). Height median of right bulb was 1.0 mm [0.2; 1.8] in patients from the main group vs. 3.0 [2.5; 3.2] in controls, width median of right bulb was 1.0 mm [0.2; 1.9] in patients from the main group vs. 2.5 [2.0; 3.0] in controls. Height median of left bulb was 0.8 mm [0.0; 1.2] in patients from the main group vs. 3.0 [2.7; 3.2] in controls, width median of left bulb was 0.8 mm [0.0; 1.2] in patients from the main group vs. 2.5 [2.0; 3.0] in controls. Correlation has been established between left bulb height ($r = 0.59$) and width ($r = 0.67$) and olfactometry results ($p < 0.05$). 4 patients had no anosmia complaints but had olfactory dysfunction according to Sniffin' Sticks Tests.

CONCLUSION: Olfactometry was able to diagnose olfactory dysfunction in 78.5% (i.e. in 15 out of 19 patients with congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. However, anosmia complaints had only 11 out of 19 patients. It is the first results of olfactory bulb sizes in patients with hypogonadotropic hypogonadism in Russia. Uni — or bilateral hypo- or aplasia were diagnosed in 94.7% patients with hypogonadism regardless of olfactory dysfunction. Bilateral olfactory bulbs hypoplasia were the most common MRI-finding (36.8%). Unilateral hypo- or aplasia was diagnosed in 31.6% patients.

KEYWORDS: Kallmann syndrome; anosmia; hyposmia; olfactometry; olfactory bulbs aplasia; olfactory bulbs hypoplasia.

ОБОСНОВАНИЕ

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм — редкая врожденная патология. В половине случаев, а по некоторым данным до 2/3 случаев врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (ВИГГ) [1], проявляются синдромом Кальмана. Впервые данный синдром был описан в 1944 г. Среди мальчиков частота синдрома составляет 1 на 4000–8000 [1, 2], а среди девочек — 1 на 40 000 [2]. Вариантные замены в более чем 40 генах ассоциированы с развитием гипогонадизма. Различные клинические проявления синдрома в ряде случаев обусловлены генетическим полиморфизмом заболевания: так, например, при сочетании гипогонадизма с аномалиями развития конечностей приоритетным геном для поиска вариантных замен является ген фактора роста фибробластов 1-го типа (*FGFR1*), а при бимануальной синкинезии и аносмии — ген белка аносмии (*KAL1*) [3]. Частыми клиническими проявлениями ВИГГ среди мальчиков являются крипторхизм и/или микропенис. Считается, что они сопутствуют наиболее тяжелым формам гипогонадизма [3].

Пациенты с синдромом Кальмана, как правило, неспособны различать «тонкие» запахи, но могут слышать такие резкие запахи, как запах ацетона, аммиака или мяты, что, по-видимому, связано со способностью этих запахов раздражать рецепторы тройничного нерва [4]. Золотым стандартом оценки обонятельной функции является метод хемосенсорных вызванных потенциалов, который часто применяют в оториноларингологии и неврологии [4–6]. При воздействии на ольфакторные рецепторы у пациентов с нарушением обоняния определяют меньшую амплитуду вызванных потенциалов [3, 4]. Однако в связи с технической сложностью выполнения метода в рутинной практике он, как правило, не проводится [6]. Более доступными, наиболее часто применяемыми и стандартизованными методами оценки обоняния являются следующие психофизические методы: Пенсильванский тест (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT, USA) и Sniffin' Sticks Test (Germany). Оба теста помогают определить степень нарушения ольфакторной функции, а также оценить ее улучшение или ухудшение с течением времени, если это необходимо [6]. В нашем исследовании применялась укороченная версия Sniffin' Sticks Test, которая предполагает определение 12 стандартизированных запахов, при ответе пациент выбирает

один из 4 продолженных вариантов. Такой метод оценки обоняния называют методом принудительного выбора. Sniffin' Sticks Test неоднократно использовался для оценки обонятельной функции у взрослых пациентов и подростков с синдромом Кальмана [7, 8].

Известно, что при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с синдромом Кальмана отмечается отсутствие обонятельных луковиц (ОЛ) (аплазия) или уменьшение их размеров (гипоплазия) [7]. Такие изменения могут носить двусторонний характер или затрагивать только одну ОЛ. ОЛ располагаются на нижней поверхности лобных долей в передней черепной ямке. Они являются уникальным органом, функция которых зависит от размера, что предполагает наличие взаимосвязи между размерами луковиц и нарушением обоняния. Однако на настоящий момент объективных данных о размерах ОЛ у детей с синдромом Кальмана в отечественной литературе не представлено, а наличие корреляционной связи между размерами ОЛ и нарушением обонятельной функции не всегда подтверждается [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить размеры ОЛ и обонятельную функцию у детей с ВИГГ. Установить наличие взаимосвязи между размерами ОЛ и обонятельной функцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проводилось в течение 2 лет, с ноября 2020 г. по ноябрь 2022 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяции. В исследование включены 34 ребенка: 19 детей (16 мальчиков и 3 девочки) с гипогонадотропным гипогонадизмом (основная группа) и 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) — контрольная группа. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, показателям роста и массы тела ($p > 0.05$), но не по стадии полового развития ($p < 0.05$).

Критерии включения в основную группу: мальчики старше 14 лет, девочки старше 13 лет с диагнозом «гипогонадотропный гипогонадизм», подписание родителями информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: множественный дефицит гормонов гипофиза, наличие заболеваний, которые могут сопровождаться аносмией (нейродегенеративные заболевания, голопрозэнцефалия, аллергический ринит, оперативные вмешательства в области носа, травмы головы в анамнезе), умственная отсталость, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в группу контроля: мальчики старше 14 лет, девочки старше 13 с эндокринной офтальмопатией, которым проводилось МРТ орбит с дополнительной оценкой размеров ОЛ, подписание родителями информированного согласия.

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

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование.

Методы

Всем пациентам проведена МРТ головы с оценкой размеров ОЛ: исследование проводилось на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в T1- и T2-взвешенных режимах. Средний размер высоты ОЛ у здорового человека составляет $2,8 \pm 0,3$ мм, а ширины — $4,7 \pm 0,5$ мм [10]. Снижение обоих параметров (и высоты, и ширины) луковиц более чем на 50%, расценивалось как гипоплазия. Отсутствие луковиц в ольфакторной ямке расценивалось как аплазия.

Ольфактометрическое исследование проводилось методом принудительного выбора посредством Sniffin' Sticks Screening 12 Item test (Burghart Messtechnik, Германия). Тестирование предполагало определение пациентом 12 различных запахов и соотнесение их с предложенными. Sniffin' Sticks Test представляет собой набор из 12 контейнеров в форме карандаша, наконечник каждого из которых пропитан жидкостью со специфическим запахом. Пациенты были ознакомлены с правилами проведения теста [11]. Перед проведением теста помещение тщательно проветривалось. После того, как пациент закрыл глаза, исследователь подносил контейнеры на расстояние 2 см от носа пациента и удерживал в течение 2–3 с. Выдерживались предписанные паузы между исследованием разных запахов. Обозначения некоторых запахов были заменены на более легко узнаваемые российскими детьми: например, запах лакрицы был заменен на «сироп от кашля» [12]. В зависимости от количества набранных баллов устанавливалась нормосмия (11–12 баллов), гипосмия (9–10 баллов) или аносмия (8 баллов и ниже).

Молекулярно-генетическое исследование проведено всем пациентам с гипогонадизмом в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 17 пациентам исследование проводилось методом секвенирования следующего поколения (NGS) с применением авторской панели «Гипогонадотропный гипогонадизм» (технология Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA), содержащий праймеры для мультиплексной полимеразной цепной реакции и секвениро-

вания кодирующих последовательностей следующих 53 генов: *ANOS1*, *BBS1*, *BBS10*, *BBS12*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS7*, *BBS9*, *CHD7*, *WDR11*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FEZF1*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *KISS1*, *KISS1R*, *LEP*, *LEPR*, *LHB*, *MC4R*, *MKKS*, *MKRN3*, *MKS1*, *MTTP*, *NROB1*, *NSMF*, *NTRK2*, *PCSK1*, *PNPLA6*, *POLR3A*, *POLR3B*, *PROK2*, *PROKR2*, *PROP1*, *RBM28*, *RNF216*, *RXFP2*, *SEMA3A*, *SH2B1*, *SIM1*, *SOX10*, *SPRY4*, *TAC3*, *TACR3*, *TTC8*. Интерпретация вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно руководству по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования. Двум пациентам проводилось полногеномное секвенирование с неглубоким покрытием (средняя глубина покрытия – 96x) для выявления протяженных делеций (пациенты 4 и 12 с ВИГТ и ихтиозом). Номера пациентам с гипогонадизмом присваивались в порядке их включения в исследование.

Статистический анализ

Данные представлены в виде значения медианы и интерквартильного размаха: Ме [Q1; Q3]. Для выявления статистически значимых различий между двумя независимыми группами был использован критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для нивелирования проблемы множественных сравнений применялся p -value, скорректированный поправкой Бонферрони. Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол № 18 от 11/10/2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу детей с ВИГТ включены 19 детей (16 мальчиков и 3 девочки, медиана возраста 15,9 года [14,4; 16,3]). На нарушения обоняния предъявляли жалобы 11 детей, у которых проведение ольфактометрического теста подтвердило аносмию. Восемь детей не предъявляли жалоб на нарушения обоняния, однако при проведении ольфактометрического теста у 3 из них отмечалась аносмия, у 1 — гипосмия, у 4 — нормосмия. Таким образом, после проведения ольфактометрического исследования у 15 детей диагностирован синдром Кальмана. В таблице 1 представлена подробная характеристика пациентов с ВИГТ.

Молекулярно-генетические исследования выявили варианты замены у 8 пациентов: у 2 — патогенные замены, у 1 — вероятно патогенный вариант, у остальных пациентов — замены с неизвестной клинической значимостью. Наиболее часто варианты замены определялись в гене *FGFR1* (у 4 из 8 пациентов), у пациента 5 вариантная замена сопровождалась развитием микропении, у пациента 6 — крипторхизмом, а у пациента 15 — сочетанием крипторхизма с микропенией. Характерных фенотипических проявлений (расщелина губы и неба, аномалии развития нижних конечностей) при вариантных заменах в гене *FGFR1* не наблюдалось.

Таблица 1. Характеристика пациентов с врожденным изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом

Пациент	Возраст, лет	Пол	Жалобы на нарушения обоняния	Ольфактометрия		Диагноз	МРТ луковиц	Особенности фенотипа	Молекулярно-генетическое исследование			
				Результат	Баллы				ВЗ	Амино- кислотная замена	Патогенность ВЗ	
1	16,4	М	Нет	Норма	12	НВИГГ	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	<i>MKRN3</i> (NM 005664) c.1315A>G	p.Ser439Gly	НКЗ	
2	14,3	Ж	Да	Аносмия	1	СК	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	Не выявлено			
3	15,5	М	Да	Аносмия	2	СК	Аплазия ПЛ, гипоплазия ЛЛ	Бимануальная синкинезия, двусторонний крипторхизм	<i>KAL1</i> (NM00021.6)	c.708C>A	p.His236Gln	НКЗ
										c710_715del	p.W237_ T239delinsS	НКЗ
4	14,3	М	Да	Аносмия	1	СК	Гипоплазия ПЛ, аплазия ЛЛ	Ихтиоз	Делеция chrX:6637902-8623178		П	
5	16,3	М	Да	Аносмия	2	СК	Гипоплазия обеих ОЛ	Микропения	<i>FGFR1</i> (NM 023110.3) c.709G>A	p.Gly237Ser	П	
6	15,5	М	Нет	Норма	11	НВИГГ	Гипоплазия ЛЛ	Односторонний крипторхизм	<i>FGFR1</i> (NM 023110.3) c.1711del	p.Glu571SerfsTer61	П	
7	17,5	М	Да	Аносмия	2	СК	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	Не выявлено			
8	17,2	М	Да	Аносмия	2	СК	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	<i>CHD7</i> (NM 017780.4) 5'-UTR, c.15G>A		НКЗ	
9	14,3	М	Нет	Аносмия	6	СК	Гипоплазия ПЛ	Двусторонний крипторхизм	Не выявлено			
10	14,2	М	Да	Аносмия	4	СК	Гипоплазия ПЛ	Односторонний крипторхизм	Не выявлено			
11	16,1	М	Нет	Аносмия	2	СК	Гипоплазия ЛЛ	Гипоспадия, тугоухость	Не выявлено			
12	14,9	М	Да	Аносмия	2	СК	Аплазия обеих ОЛ	Ихтиоз, двусторонний крипторхизм, микропения, ожирение, нарушение поведения	Делеция chrX:5892507-9033380		П	
13	16,5	М	Да	Аносмия	2	СК	Гипоплазия ЛЛ	Нет	Не выявлено			
14	14,5	Ж	Нет	Норма	12	НВИГГ	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	<i>FGF17</i> (NM 003867.4) c.359C>T	p.Pro120Leu	НКЗ	
15	15,9	М	Нет	Аносмия	3	СК	Аплазия обеих ОЛ	Односторонний крипторхизм, микропения	<i>FGFR1</i> (NM 023110.3) c.1997G>A	p.Trp666Ter	ВП	
16	14,1	М	Да	Аносмия	1	СК	Аплазия обеих ОЛ	Микропения	Не выявлено			
17	16,1	Ж	Нет	Аносмия	8	СК	Гипоплазия обеих ОЛ	Нет	<i>FGFR1</i> (NM 023110.3) c.2292+16C>T		НКЗ	
18	16,1	М	Да	Аносмия	0	СК	Аплазия ЛЛ	Нет	Не выявлено			
19	16,3	М	Нет	Норма	11	НВИГГ	Нормальный объем ОЛ	Нет	Не выявлено			

Примечание: СК — синдром Кальмана; НВИГГ — нормосмический врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм; ВЗ — вариантная замена, П — патогенный; ВП — вероятно патогенный; НКЗ — неизвестной клинической значимости.

Таблица 2. Размеры обонятельных лукович по данным МРТ

Параметр Ме [Q1; Q3], мм		Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=15)	p
Правая луковича	Высота	1,0 [0,2; 1,8]	3,0 [2,5; 3,2]	<0,01
	Ширина	1,0 [0,2; 1,9]	2,5 [2,0; 3,0]	<0,01
Левая луковича	Высота	0,8 [0,0; 1,2]	3,0 [2,7; 3,2]	<0,01
	Ширина	0,8 [0,0; 1,2]	2,5 [2,0; 3,0]	<0,01

Скорректированный поправкой Бонферрони p-value = 0,0125

Таблица 3. Размеры обонятельных лукович у детей с синдромом Кальмана и у детей с НВИГГ

Параметр Ме [Q1; Q3], мм		Синдром Кальмана (n=15)	НВИГГ (n=4)	p
Правая луковича	Высота	0,9 [0,0; 1,2]	1,5 [0,8; 2,5]	<0,01
	Ширина	1,0 [0,0; 1,7]	1,5 [0,9; 2,2]	>0,05
Левая луковича	Высота	0,8 [0,0; 1,2]	1,0 [0,8; 1,7]	<0,01
	Ширина	0,3 [0,0; 1,2]	1,0 [0,6; 2,3]	>0,05

Скорректированный поправкой Бонферрони p-value = 0,0125

У двух мальчиков выявлены варианты замены в генах *CHD7* (пациент 8) и *MKRN3* (пациент 1). У пациента 3 с бимануальной синкинезией имелись две варианты замены в гене *KAL1*. У пациентки 14 выявлена вариантная замена в гене *FGF17*. У пациентов 4 и 12 имел место ихтиоз, что позволило заподозрить у них микроделеционный синдром. Диагностика микроделеционного синдрома требует проведения хромосомного микроматричного анализа [13] или полногеномного секвенирования с неглубоким покрытием. У обоих пациентов полногеномное секвенирование выявило патогенные протяженные делеции в гемизиготном состоянии участка X хромосомы: у пациента 4 — с приблизительными границами chrX:6637902-8623178 размером 1985276 нуклеотидных последовательностей и генами *PUDP*, *STS*, *VCX*, *PNPLA4*, *VCX2*, *VCX3B*, *ANOS1*, а у пациента 12 — делеция с приблизительными границами chrX:5892507-9033380 и размером 3140873 нуклеотидных последовательностей, включающая гены *ANOS1*, *FAM9A*, *FAM9B*, *NLGN4X*, *PNPLA4*, *PUDP*, *STS*, *VCX*, *VCX2*, *VCX3A*, *VCX3B*.

Проведенное МРТ-исследование ОЛ (n=34) выявило достоверное снижение их размеров у пациентов с гипогонадизмом по сравнению с группой контроля (табл. 2).

По результатам МРТ у 18 из 19 пациентов с ВИГГ наблюдалось снижение размеров ОЛ или их полное отсутствие. Практически у каждого третьего пациента отмечалась гипоплазия обеих лукович (7 пациентов). Реже отмечалась односторонняя гипоплазия (27,8%), двусторонняя аплазия (16,6%), гипоплазия одной луковичы в сочетании с аплазией другой (11,1%). Аплазия одной луковичы имела у 1 пациента. На рисунках 1 и 2 выделена область обонятельных лукович нормального размера у пациентки из контрольной группы и область с аплазированными ОЛ у пациента с синдромом Кальмана.

Проведен углубленный сравнительный анализ размеров ОЛ у пациентов с синдромом Кальмана и пациентов с гипогонадизмом без нарушения обоняния и выявлена достоверная разница в высоте ОЛ (табл. 3).

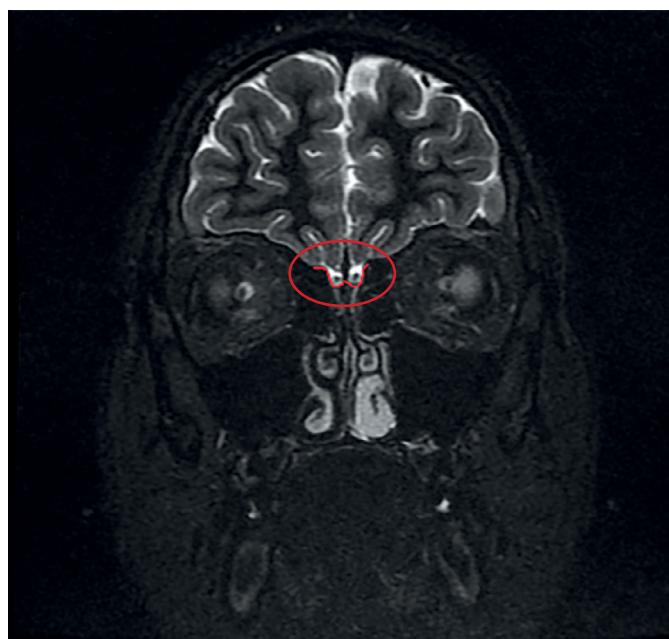


Рисунок 1. Нормальные размеры обонятельных лукович у девочки контрольной группы.

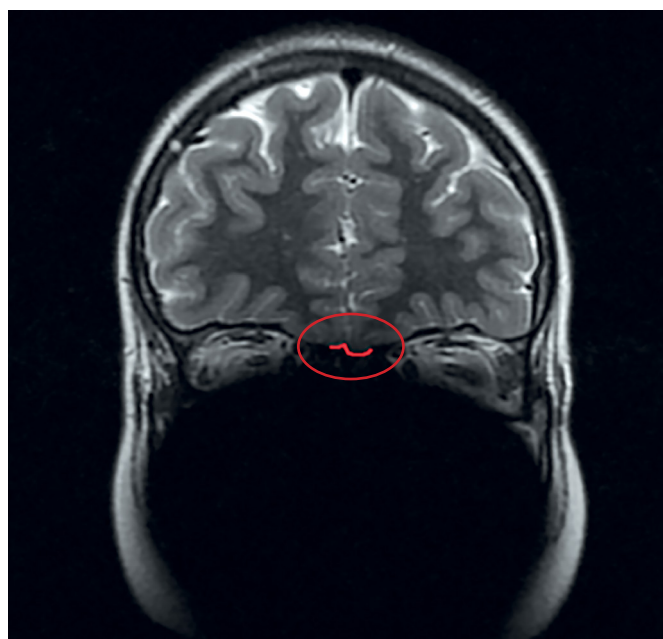


Рисунок 2. Аплазия обонятельных лукович у пациента с синдромом Кальмана.

Проведенный корреляционный анализ у пациентов с ВИГГ выявил взаимосвязь между результатами ольфактометрии и размерами левой луковицы (для высоты $r=0,59$, для ширины $r=0,67$, $p<0,05$). Для правой луковицы подобной взаимосвязи установлено не было.

Интерес вызывают четыре пациента, не предъявлявшие первоначально жалоб на нарушения обоняния. Проведение ольфактометрического теста выявило у них различную степень снижения обоняния (от 2 до 8 баллов). У всех 4 пациентов отмечались изменения ОЛ по данным МРТ. У двух из них (пациенты 15 и 17) обнаружены варианты замены в гене *FGFR1*. Вероятно патогенная замена в этом гене, приводящая к терминации экспрессии гена и образованию белка с меньшей молекулярной массой, у пациента 15 была ассоциирована с односторонним крипторхизмом, микропенией и аплазией обеих ОЛ. У пациентки 17 с вариантной заменой неизвестной клинической значимости в гене *FGFR1* не отмечалось особенностей фенотипа, по результатам ольфактометрии она набрала 8 баллов из 12 (аносмия), а по данным МРТ выявлена гипоплазия обеих ОЛ. У двух оставшихся пациентов с аносмией не обнаружено вариантов замены, по данным МРТ у обоих отмечалась односторонняя гипоплазия ОЛ, которая в одном случае сопровождалась гипоспадией и тугоухостью, а в другом — двусторонним крипторхизмом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание гипогонадотропного гипогонадизма с нарушением обоняния при синдроме Кальмана объясняется нарушением внутриутробной миграции олифакторных нейронов и нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Олифакторные и ГнРГ-секретирующие нейроны совместно закладываются в олифакторной плакоте — инвагинации эктодермы, которая располагается вне головного мозга и впоследствии формирует назальный эпителий. Аксоны обонятельных нейронов проникают через решетчатую пластинку в передний мозг. Вдоль аксонов мигрируют ГнРГ-секретирующие нейроны. Контакт окончаний аксонов с клетками переднего мозга приводит к прекращению митотических делений клеток, их дифференцировке в нейробласты и образованию ОЛ. Данный процесс дифференцировки невозможен без аносмии и фактора роста фибробластов 1-го типа соответственно, патогенные варианты замены в генах, кодирующих белок аносмин *KAL1* (он же *ANOS1*) и фактор роста фибробластов 1-го типа *FGFR1*, могут быть ассоциированы с недоразвитием ОЛ [14].

У пациента 12 с гипогонадизмом, ихтиозом, микропенией, ожирением и нарушением поведения был диагностирован синдром потери генных последовательностей, который связан с выпадением участка короткого плеча X-хромосомы. По результатам полногеномного секвенирования с неглубоким покрытием выявлена делеция участка X-хромосомы, содержащего гены *ANOS1*, *STS*, *NLGN4X* и др. Выпадение гена *ANOS1* (он же *KAL1*) ассоциировано с развитием X-сцепленного гипогонадотропного гипогонадизма [15] и аносмией, выпадение гена стероидной сульфатазы *STS* — с ихтиозом [16], а гена *NLGN4X* — с аутизмом [17], что, вероятно, объясняет нарушения поведения. У пациента 4 была диагностирована

меньшая по протяженности делеция X хромосомы с генами *ANOS1*, *STS*, *VCX*, *PNPLA4*, *VCX2*, *VCX3B*, *PUDP*, чем объясняется наличие у пациента ихтиоза с гипогонадизмом без нарушений поведения.

Синдром Кальмана — наиболее частая [18], но не единственная возможная причина нарушения закладки ОЛ: недоразвитие ОЛ наблюдается при сосудистых аномалиях, голопрозэнцефалии, септооптической дисплазии, врожденной изолированной агенезии ОЛ и др. [19]. Таким образом, изменение размеров ОЛ может являться одним из признаков гипогонадизма после исключения других причин гипоплазии ОЛ.

По результатам исследований у пациентов с синдромом Кальмана чаще выявлялась полная аплазия обеих луковиц: так, в исследовании T. Nasquart et al. [20] данные структуры головного мозга отсутствовали у 14 из 19 пациентов с синдромом Кальмана, а в исследовании Yu et al. аплазия отмечалась у 27 из 28 пациентов [21]. В нашем исследовании двусторонняя аплазия отмечалась только у 3 пациентов. В целом, как среди пациентов с синдромом Кальмана, так и среди пациентов с гипогонадизмом без нарушения обоняния, чаще отмечалась гипоплазия обеих луковиц (у 5 из 15 детей с синдромом Кальмана и у 2 из 4 детей с нормосмическим гипогонадизмом).

В нашем исследовании было 4 пациента с нормосмическим гипогонадизмом, никто из них не предъявлял жалоб на гипо- или аносмию, у всех по результатам ольфактометрического теста была подтверждена нормосмия. У 2 из них отмечалась гипоплазия обеих луковиц, у 1 — односторонняя гипоплазия. Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследований: по результатам исследования B. Yu et al., проведенного в 2022 г., изменения олифакторного аппарата у пациентов с гипогонадизмом без нарушения обоняния определялись у 9 из 36 пациентов (25%) [21]. Вероятнее всего, ненарушенная обонятельная функция у пациентов с гипоплазией одной или обеих луковиц объясняется сохранным остаточным объемом другой луковицы или обеих структур. Известно, что обонятельная функция у нормосмических пациентов с изменениями олифакторного аппарата со временем может ухудшиться [21].

В большинстве работ установлена корреляция между объемом ОЛ и результатами Sniffin' Sticks Test [7, 8]. По результатам нашей работы установлена взаимосвязь между результатами теста и размерами левой ОЛ. Причина отсутствия взаимосвязи между обонятельной функцией и размерами правой луковицы на настоящий момент неизвестна и требует проведения дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в РФ представлены размеры ОЛ по данным МРТ-исследования у пациентов с ВИГГ. У 94,7% пациентов вне зависимости от нарушения обонятельной функции отмечались гипоплазия или аплазия ОЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045-4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

Участие авторов. Кокорева К.Д., Иванникова Т.Е., Чугунов И.С. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Богданов В.П. — проведение молекулярно-генетического исследования; Владимиров В.П. — проведение магнитно-резонансной томографии пациентам из контрольной и основной групп;

Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Smith N, Quinton R. Kallmann syndrome. *BMJ*. 2012; 345(1):e6971-e6971. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6971>
- Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009; 17(2):139-146. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.206>
- Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, et al. European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(9):547-564. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
- Hummel T, Pietsch H, Kobal G. Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 1991; 248(5):311-312. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00176762>
- Вахрушев С.Г., Сибатян А.С. Диагностическая ценность различных методов ольфактометрии // *Российская оториноларингология*. — 2016. — Т. 15. — №3. — С. 48-53. [Vakhrushev SG, Sibatyanyan AS. Diagnostic value of different olfactometry methods *Russ. Otorhinolaryngol*. 2016; 15(3):10-15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-3-48-53>
- Zhukova IA, Zhukova NG, Izboldina OP, et al. Methods for evaluating of olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova*. 2015; 115(6):44-49. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156244-49>
- Ottaviano G, Cantone E, D'Errico A, et al. Sniffin' Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5(9):855-861. doi: <https://doi.org/10.1002/alf.21550>
- Anik A, Çatlı G, Abacı A, et al. Olfactory dysfunction in children with Kallmann syndrome: relation of smell tests with brain magnetic resonance imaging. *Hormones*. 2015; 14(2):293-299. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1562>
- Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol*. 2009; 71(3):469-473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.10.039>
- Hun Yang K, et al. MR Evaluation of the Olfactory Bulb in Normals and Patients with Decreased Sense of Smell. *KISEP Orig Artic J Rhinol*. 1998; 5(1):44-47
- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test *. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016; 133(3):203-206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Богданов В.В., Скляр М.А., Завадский А.В. Особенности культуральной адаптации обонятельного теста Sniffin' Sticks для использования в русскоязычной среде // *Российская ринология*. — 2013. — Т. 21. — №2. — С. 41-42. [Bogdanov VV, Sklyar MA, Zavadskij AV. Osobennosti kul'tural'noj adaptacii obonjatel'nogo testa Sniffin' Sticks dlja ispol'zovaniya v russkojazychnoj srede. *Rossijskaja rinologija*. 2013; 21(2):41-42. (In Russ.)].
- Hand JL, Runke CK, Hodge JC. The phenotype spectrum of X-linked ichthyosis identified by chromosomal microarray. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4):617-627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.12.020>
- Шандин А.Н., Тюльпаков А.Н. Генетика изолированного гипогонадотропного гипогонадизма // *Проблемы Эндокринологии*. — 2008. — Т. 54. — №2. — С. 27-35. [Shandin AN, Tyulpakov AN. Genetics of isolated of hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2008; 54(2):27-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200854227-35>
- Niu Y, Zhou C, Xu H, et al. Novel interstitial deletion in Xp22.3 in a typical X-linked recessive family with Kallmann syndrome. *Andrologia*. 2018; 50(4):e12961. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12961>
- Maya-Núñez G, Cuevas-Covarrubias S, Carlos Zenteno J, et al. Contiguous gene syndrome due to deletion of the first three exons of the Kallmann gene and complete deletion of the steroid sulphatase gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 48(6):713-718. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00406.x>
- Lawson-Yuen A, Saldivar J-S, Sommer S, Picker J. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16(5):614-618. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5202006>
- Coimbra C, Cunha A, Ferreira EC, Condé A. Isolated olfactory bulbs agenesis: An extremely rare entity. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2016; 67(4):242-244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2015.07.004>
- Costa I, Rodrigues B, Dias L. Congenital agenesis of the olfactory bulbs: What to suspect? *Cureus*. 2021; 67(4):242-244. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.12659>
- Hacquart T, Ltaief-Boudrigua A, Jeannerod C, et al. Reconsidering olfactory bulb magnetic resonance patterns in Kallmann syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017; 78(5):455-461. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.12.003>
- Yu B, Chen K, Mao J, et al. The diagnostic value of the olfactory evaluation for congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; (13):2236. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909623>

Рукопись получена: 27.12.2022. Одобрена к публикации: 29.01.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кокорева Кристина Дмитриевна [Kristina D. Kokoreva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-7442>, SPIN-код: 1198-8594, e-mail: kokorevakrskk@gmail.com

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S.Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; SPIN-код: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

Иванникова Татьяна Евгеньевна [Tatyana E. Ivannikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4541-7673>; SPIN-код: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

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

Богданов Виктор Павлович [Viktor P. Bogdanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6377-9056>; SPIN-код: 9956-8495; e-mail: siberman@yandex.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Владимирова В.П., Иванникова Т.Е., Богданов В.П., Безлепкина О.Б. Особенности обоняния и размеры обонятельных луковиц при синдроме Кальмана // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 67-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13216>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kokoreva KD, Chugunov IS, Vladimirova VP, Ivannikova TE, Bogdanov VP, Bezlepkina OB. Olfactory function and olfactory bulbs in patients with Kallmann syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(2):67-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13216>

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИДИУРЕТИЧЕСКОМУ ГОРМОНУ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ НОВОЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ P.R113C В ГЕНЕ AQP2



© Н.А. Макрецкая^{1*}, У.С. Нанзанова², И.Р. Хамаганова², Е.Р. Еремина^{3,4,5}, А.Н. Тюльпаков¹

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

²Детская республиканская клиническая больница, Улан-Удэ, Россия

³Республиканский перинатальный центр МЗ РБ, Улан-Удэ, Россия

⁴Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова, Улан-Удэ, Россия

⁵Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Врожденный нефрогенный несахарный диабет (ННД, резистентность к антидиуретическому гормону (АДГ)) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся нечувствительностью дистальных отделов нефрона к антидиуретическому эффекту вазопрессина. Основными клиническими проявлениями заболевания являются выраженная полиурия с гипостенурией и никтурией и полидипсия. В большинстве случаев, около 90%, ННД представляет собой X-сцепленное рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене рецептора вазопрессина (AVPR2). Остальные 10% случаев опосредованы инактивирующими мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2) и имеют аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный типы наследования. Зарегистрированные на сегодняшний день нуклеотидные изменения в гене AQP2 носят спорадический характер, отсутствуют данные о наличии «частых» мутаций и распространенности заболевания как среди мировой популяции, так и среди отдельных этнических групп. В данной работе впервые в мировой литературе представлено описание 12 случаев резистентности к АДГ, обусловленной новой гомозиготной мутацией p.R113C в гене AQP2, среди коренного населения Республики Бурятия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резистентность к АДГ; AQP2; аквапорин-2; буряты; эффект основателя.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ARGININE VASOPRESSIN RESISTANCE, CAUSED BY A NEW HOMOZYGOUS MUTATION P.R113C IN AQP2

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Ulyana S. Nanzanova², Irina R. Hamaganova², Elena R. Eremina^{3,4,5}, Anatoly N. Tiulpakov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Children's Republican Clinical Hospital Ulan-Ude, Russia

³Perinatal Center of Republica, Ulan-Ude, Russia

⁴Buryat State University, Ulan-Ude, Russia

⁵Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Congenital nephrogenic diabetes insipidus (CNDI, arginine vasopressin resistance) is a rare inherited disorder characterized by insensitivity of the kidney to the antidiuretic effect of vasopressin. NDI is clinically characterized by polyuria with hyposthenuria and nocturia and polydipsia. In the majority of cases, about 90%, nephrogenic diabetes insipidus is an X-linked recessive disorder caused by mutations in the AVP V2 receptor gene (AVPR2). In the remaining cases, about 10%, the disease is autosomal recessive or dominant and, for these patients, mutations in the aquaporin 2 gene (AQP2) have been reported. To date, the nucleotide variants registered in AQP2 were sporadic, there is no data on the presence of «frequent» mutations and the prevalence of the disease both among the global population and among individual ethnic groups. In this paper, we describe 12 cases of arginine vasopressin resistance caused by a new homozygous mutation p.R113C in AQP2 presented among the indigenous population of the Republic of Buryatia.

KEYWORDS: arginine vasopressin resistance; AQP2; aquaporin-2; buryats; founder effect.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Международным коллективом авторов в 2022 г. предложена новая концепция названий для несахарного диабета, основанная на этиопатогенезе: для центрального несахарного диабета — «дефицит вазопрессина (антидиуретического гормона (АДГ))», для нефрогенного несахарного диабета (ННД) — «резистентность к вазопрессину (АДГ)» [1]. Обновленная номенклатура призвана повысить уровень понимания патологии врачами-не-

эндокринологами и снизить риски необоснованного назначения десмопрессина.

Резистентность к АДГ (ННД) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся нарушением резорбции воды собирательными трубками нефронов почек. На сегодняшний день описано два наследственных варианта развития врожденного ННД: обусловленный инактивирующими мутациями в гене AVPR2 (OMIM #300538), которые приводят к нарушению чувствительности рецептора к действию вазопрессина (AVP),

и в гене *AQP2* (OMIM #107777), участвующем в процессе реабсорбции воды в просветах собирательных трубочек [2, 3].

По данным литературы, около 90% всех наследственных форм резистентности к АДГ вызвано мутациями в гене *AVPR2* с X-сцепленным рецессивным типом наследования [4]. Остальные 10% случаев обусловлены патологическими изменениями в гене *AQP2* с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования заболевания [2, 5]. К настоящему моменту описано более 70 патогенных вариантов, расположенных по всей протяженности гена *AQP2*, в 74 семьях (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), что свидетельствует о единичном распространении отдельных мутаций.

Известно, что в относительно изолированных этнических группах накопление отдельных мутантных аллелей приводит к распространению этноспецифических заболеваний.

В данном исследовании нами представлено описание 12 пациентов — этнических бурят с резистентностью к АДГ, обусловленной гомозиготной мутацией p.R113C в гене *AQP2*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В исследование включены 12 пациентов из 11 семей с диагнозом «нефрогенный несахарный диабет» (5 девочек, 7 мальчиков). Этническая принадлежность обследуемых — буряты. Все пациенты обследованы в Республиканской детской клинической больнице, г. Улан-Удэ.

Первоначально ННД был заподозрен у девочки 4 лет (пациент №1, табл. 1). Учитывая пол ребенка и отсутствие клинических проявлений заболевания у кого-либо из родителей, было предположено наличие рецессивного варианта ННД, и при секвенировании гена *AQP2* обнаружена гомозиготная мутация с.337C>T p.R113C

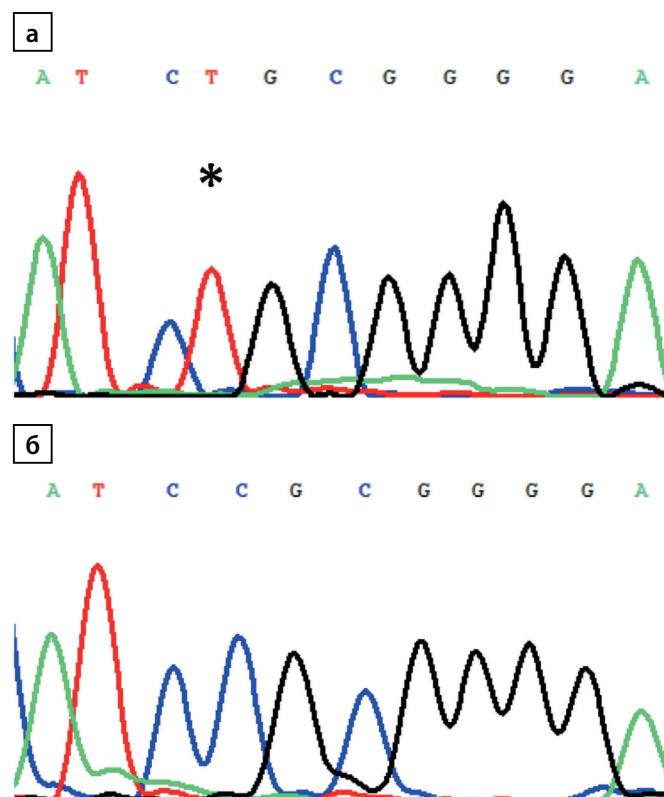


Рисунок 1. Электрофореграмма фрагмента последовательности экзона 1 гена *AQP2*: а) гомозиготная транзиция с.337C>T (*) с заменой кодона аргинина (CGC) на цистеин (TGC) в положении 113 (p.R113C); б) последовательность дикого типа.

(рис. 1). В период с 2014 по 2020 гг. схожая клиническая симптоматика была отмечена еще у 11 пациентов той же этнической группы, которым уже прицельно проводилось исследование гена *AQP2*, выявлена аналогичная

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные пациентов

№	Пол	Возраст манифестации, месяцы	Возраст постановки диагноза, годы	Полиурия/полидипсия	Диурез, мл	Относительная плотность мочи, г/л	Na сыворотки, ммоль/л	K сыворотки, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Са общий, ммоль/л	Осмолярность крови мОсм/кг	Пиелозектазия	Субфебрилитет	Отягощенная наследственность
1	Жен.	4	4	да	5320	1002	144	4,1	4,0	2,4	302	да	нет	нет
2	Жен.	2	3	да	4460	1001	139	4,3	4,6	2,5	294	нет	нет	нет
3	Муж.	10	2	да	3570	1003	143	4,2	4,1	2,3	301	нет	да	нет
4	Муж.	12	3	да	4505	1000	137	4,5	4,2	2,7	290	нет	нет	нет
5	Муж.	7	1,5	да	3780	1001	146	4,3	4,8	2,5	307	да	нет	нет
6–1	Жен.	3	5	да	5640	1002	145	4,0	4,1	2,3	304	да	нет	да, сибс 6–2
6–2	Муж.	2	3	да	3830	1001	138	4,4	4,3	2,7	291	нет	нет	да, сибс 6–1
7	Муж.	3	2	да	3540	1001	153	4,5	5,0	2,2	322	да	да	нет
8	Жен.	11	7	да	4580	1001	147	3,8	4,1	2,6	309	да	нет	нет
9	Муж.	6	4	да	4260	1003	143	3,9	4,2	2,5	300	нет	нет	нет
10	Муж.	8	5	да	4130	1002	138	4,3	4,4	2,4	291	да	да	нет
11	Жен.	3	3	да	3890	1002	145	4,4	4,7	2,6	306	нет	нет	нет

мутация. Таким образом, по результатам молекулярно-генетического исследования гомозиготный вариант с.337C>T p.R113C в гене *AQP2* обнаружен у 12 пробандов из 11 семей (5 девочек, 7 мальчиков) (табл. 1).

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Применялся метод секвенирования по Сэнгеру на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) с использованием следующего набора праймеров:

AQ2_1F: GCCTTGAGAAAGAGAGCGATAG;

AQ2_1R: CAGAGCCCATCCCTCCCATCTC;

AQ2_2F: CGTCTGGCAAGCCCAGGTGTTC;

AQ2_3F: CCTTTAGGCTGAGGTCAAG;

AQ2_4R: CACGTCCAGGAAGCAGCTACTC.

Оценка патогенности варианта нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [6, 7]. Нумерация кодирующей последовательности гена *AQP2* дана по референсу NM_000486.3 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Для сравнения частоты нуклеотидного варианта использованы данные gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) [8].

Ведущими клиническими симптомами у всех обследуемых пациентов с гомозиготной мутацией p.R113C в гене *AQP2* являлись полиурия и полидипсия до нескольких литров сутки (табл. 1). При сборе анамнестических данных установлено, что описанные жалобы беспокоили с раннего возраста (Ме возраста начала клинических проявлений составила 5 [3; 9] мес), со слов родителей, среднее количество выпиваемой жидкости к возрасту 1 года составляло 2–3 л/сут, в общем анализе мочи амбулаторно выявлено снижение относительной плотности мочи до 1000–1003 г/л. Отмечалось постепенное нарастание симптоматики с возрастом ребенка. У 3 пациентов (№ 3, 7, 10) также на первом году жизни наблюдались эпизоды субфебрилитета до 37,6°C, без признаков присоединения интеркуррентных заболеваний (за дополнительным обследованием не обращались), купировавшиеся самостоятельно на фоне дотации жидкости. Медикаментозная терапия обследуемым пациентам не назначалась.

Ме возраста постановки диагноза составила 3 [2,25; 4,5] года. На момент госпитализации у всех пациентов отмечалась полиурия со снижением относительной плотности мочи (Ме 1001 [1001; 1002] г/л). В биохимическом анализе крови в 3 случаях выявлено повышение уровня натрия (№ 5, 7, 8), Ме натрия составила 144 [139; 146] ммоль/л. Уровни калия (Ме 4,3 [4,1; 4,4] ммоль/л), глюкозы (Ме 4,3 [4,1; 4,7] ммоль/л) и кальция (Ме 2,5 [2,4; 2,6] ммоль/л) соответствовали референсным интервалам. У 7 пациентов выявлено повышение уровня осмолярности крови, Ме 301,5 [293; 307] мОсм/кг. По техническим причинам исследование уровня осмолярности мочи выполнено не было. По данным ультразвукового исследования почек в 6 случаях диагностирована пиелозктазия. Диагноз «нефрогенный несахарный диабет» устанавливался на основании проведения пробы с десмопрессином (за исключением пациента №6–2): на фоне приема препарата не выявлено значимого повышения уровня относительной плотности мочи (Ме 1002 [1001–1003]). Пациенту 6–2 диагноз уста-

новлен на основании клинической картины и отягощенной наследственности по данному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *AQP2* (OMIM #107777) картирован на длинном плече хромосомы 12 (12q13.12) в 1993 г. (Sasaki S. и соавт.), состоит из четырех экзонов и трех интронов и кодирует белок аквапорин-2 (*AQP2*) [9, 10].

AQP2 состоит из 271 аминокислоты с молекулярной массой 28 837 Да, в своем составе имеет N- и C-концевые домены, три экстрацеллюлярные петли, две интрацеллюлярные петли и шесть трансмембранных доменов. *AQP2* регулирует реабсорбцию воды в ответ на стимуляцию AVP. При уменьшении объема плазмы или повышении ее осмолярности в нейрогипофизе секретируется AVP и, связываясь с рецептором AVPR2 в собирательных трубочках почек, увеличивает внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата. Данный процесс стимулирует транспортировку *AQP2* к апикальной плазматической мембране и ингибирует его интернализацию, опосредованную эндоцитозом. Как результат, происходит накопление *AQP2* в апикальной плазматической мембране, что позволяет воде двигаться по осмотическому градиенту через мембрану в интерстиций, а затем в кровоток [11].

Впервые клиническая картина инактивирующих мутаций в гене *AQP2* описана P. Deen и соавт. в 1994 г. [12]. Ведущими клиническими проявлениями заболевания являются выраженная полиурия с гипостенурией и никтурией и полидипсия до 10–20 л/сут, развивающиеся на первом году жизни [5]. Кроме того, у ряда пациентов отмечается развитие неспецифических симптомов заболевания, таких как субфебрилитет, раздражительность, снижение аппетита, рвота и вялость, что может приводить к задержке роста и снижению массы тела у детей [6]. При лабораторном обследовании характерно снижение относительной плотности мочи, также возможно повышение уровня натрия и осмолярности плазмы на фоне ограничения жидкости [5, 11]. У пациентов старшего возраста возможно развитие таких осложнений, как ортостатическая гипотензия, гидронефроз, мегауретер [11].

На сегодняшний день не разработано патофизиологического лечения резистентности к АДГ. Рекомендации по ведению таких пациентов направлены на восполнение потери жидкости с мочой адекватным количеством выпитой, в сочетании с низкосолевой диетой. Кроме того, возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и диуретиков [13, 14]. НПВС, такие как ибупрофен и индометацин, улучшают способность концентрировать мочу и уменьшают ее объем на 25–50%, а комбинация с гидрохлоротиазидом оказывает аддитивный эффект [13, 14]. Тиазидные диуретики эффективно снижают диурез при соблюдении диеты с очень низким содержанием натрия [13]. Калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, могут иметь аддитивный эффект с тиазидными диуретиками через механизм ингибирования потери калия, вызванной тиазидными [14]. Однако для всех перечисленных вариантов терапии описан эффект ускользания [13, 14].

Ранее в России описан клинический случай ННД, обусловленный мутацией p. D150E в гене *AQP2* [15],

патогенность которой была затем доказана функциональными исследованиями *in vitro* [16]. Выявленный в ходе настоящего исследования нуклеотидный вариант hg38_chr12:49951167C>T (с.337C>T р.Р113С) приводит к замене аргинина на цистеин в положении 113. Ранее данная мутация у пациентов с резистентностью к АДГ не описана. По данным базы gnomAD, общая частота для данного варианта составляет 0,00001243 (3:241 284), все 3 случая выявлены в гетерозиготном состоянии: 1 — южно-азиатская группа, 1 — восточно-азиатская группа, 1 — латиноамериканская группа [17]. Согласно критериям ACMG, обнаруженный вариант нуклеотидной последовательности может быть расценен как патогенный с уровнем значимости PM2, PM1, PP3, PP4 [6, 7]. Аргинин в 113 положении является частью консервативного интегринсвязывающего RGD-домена на второй экстрацеллюлярной петле. В исследованиях *in vitro* показано, что изменения в данном регионе могут приводить к нарушению процесса транспорта AQP2 к апикальной мембране клетки [18].

На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют данные о распространенности резистентности к АДГ, обусловленной мутациями в гене AQP2. Описанные ранее случаи данного заболевания являлись спорадическими, также не было выявлено каких-либо часто встречающихся мутаций для различных популяций. В нашем исследовании нуклеотидный вариант hg38_chr12:49951167C>T (с.337C>T р.Р113С) идентифицирован в 12 случаях среди коренного населения Бурятии, что позволяет отнести данное изменение к основным причинам развития резистентности к АДГ в данной этнической группе и предположить наличие эффектов «основателя» и «бутылочного горлышка» в распространении варианта р.Р113С среди коренного населения Республики Бурятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые для мировой литературы описана клиническая характеристика резистентности к АДГ, обусловленная мутацией р.Р113С в гене AQP2. Высокая распространенность данного заболевания среди коренного населения Бурятии позволит в дальнейшем проводить медико-генетическое консультирование семей в регионе, повысить настороженность врачей в отношении резистентности к АДГ, улучшить раннюю диагностику этого состояния, в том числе с использованием методов пренатальной диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная работа поддержана советом по грантам Президента Российской Федерации, номер гранта МК-5272.2022.3.

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

Участие авторов. Макрецькая Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Нанзанова У.С. — сбор материала, анализ полученных данных; Хамаганова И.Р. — сбор материала, анализ полученных данных; Еремина Е.Р. — сбор материала, анализ полученных данных; Тюльпачов А.Н. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, et al. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Endocr Connect*. 2022;11(11):549-552. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0378>
2. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
3. Fushimi K, Uchida S, Harat Y, et al. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature*. 1993;361(6412):549-552. doi: <https://doi.org/10.1038/361549a0>
4. van den Ouweland AMW, Dreesen JCFM, Verdijk M, et al. Mutations in the vasopressin type 2 receptor gene (AVPR2) associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Genet*. 1992;2(2):99-102. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1092-99>
5. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):186. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00007>
6. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-24 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
8. Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, et al. A structural variation reference for medical and population genetics. *Nature*. 2020;581(7809):444-451. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2287-8>
9. Sasaki S, Fushimi K, Saito H, et al. Cloning, characterization, and chromosomal mapping of human aquaporin of collecting duct. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1250-1256. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117079>
10. Sasaki S, Saito H, Saito F, et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human collecting duct water channel (hWCH-CD). *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(4):858.
11. Chen L, Higgins PJ, Zhang W. Development and diseases of the collecting duct system. *Results Probl Cell Differ*. 2017;60(1):165-203. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-51436-9_7
12. Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* (80-). 1994;264(5155):92-95. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8140421>
13. Milano S, Carmosino M, Gerbino A, et al. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: pathophysiology and possible treatment. An update. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2385. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112385>
14. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):227-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.006>

15. Тюльпаков А.Н., Рубцов П.М., Шандин А.Н. Семейный вариант нефрогенного несахарного диабета с частично сохранной концентрационной функцией почек, обусловленный гомозиготной мутацией D150E в гене аквапорина-2 (AQP2) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2007. — Т. 53. — №5. — С. 13-18. [Tyulpakov AN, Rubtsov PM, Shandin AN. Familial type of nephrogenic diabetes insipidus with partially preserved renal concentration function, which is caused by homozygous D150E mutation in the aquaporin-2 (AQP-2) gene. *Problems of Endocrinology*. 2007;53(5):13-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200753513-18>
16. Guyon C, Lussier Y, Bissonnette P, et al. Characterization of D150E and G196D aquaporin-2 mutations responsible for nephrogenic diabetes insipidus: importance of a mild phenotype. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F489-498. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90589.2008>
17. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-291. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19057>
18. Tamma G, Lasorsa D, Ranieri M, et al. Integrin signaling modulates AQP2 trafficking via Arg-Gly-Asp (RGD) motif. *Cell Physiol Biochem*. 2011;27(6):739-748. doi: <https://doi.org/10.1159/000330082>

Рукопись получена: 03.11.2022. Одобрена к публикации: 14.12.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Макрецкая Нина Алексеевна**, к.м.н. [**Nina A. Makretskaya**, MD, PhD]; адрес: 115522, Российская Федерация, Москва, ул. Москворечье, д. 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115522 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; SPIN-код: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Нанзанова Ульяна Сергеевна [Ulyana S. Nanzanova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0305-9070>; SPIN-код: 4857-2513; e-mail: ulyana_ubash@mail.ru

Хамаганова Ирина Ремовна [Irina R. Hamaganova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8250-0230>; SPIN-код: 6250-6279; e-mail: ihamaganova@mail.ru

Еремина Елена Робертовна, к.м.н. [Elena R. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5722-7586>; SPIN-код: 7923-0850; e-mail: ereelrob@rambler.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Нанзанова У.С., Хамаганова И.Р., Еремина Е.Р., Тюльпаков А.Н. Клинические и лабораторные характеристики резистентности к антидиуретическому гормону, обусловленной новой гомозиготной мутацией p.R113C в гене *AQP2* // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 75-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13188>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Nanzanova US, Hamaganova IR, Eremina ER, Tyulpakov AN. Clinical and laboratory characteristics of arginine vasopressin resistance, caused by a new homozygous mutation p.R113C in *AQP2*. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):75-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13188>

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У МУЖЧИН ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ «ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ» ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У МУЖЧИН



© В.А. Филатова*, Р.В. Роживанов, И.З. Бондаренко, В.А. Иоутси, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ЦЕЛЬ. Выявить особенности стероидогенеза и артериальной гипертензии при «физиологической» гиперандрогении у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сплошное одномоментное исследование. Сравнивались группы мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона ($n=34$), и гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня дигидротестостерона (ДГТ) ($n=66$). При определении типа гиперандрогении и распределении пациентов по группам уровни ДГТ и общего тестостерона определялись методом усиленной хемилюминесценции. В группе пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, проводилось сравнение подгрупп мужчин с артериальной гипертензией и без таковой. У всех пациентов оценивались индекс массы тела, величина окружности талии, величины систолического и диастолического артериального давления, оценивался пульс, определялись показатели уровня лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые стероиды, эстрадиола, мультистероидного анализа крови (методом tandemной масс-спектрометрии), глюкозы, липидного спектра крови, мочевой кислоты, креатинина, ренина, калия, натрия, хлорида крови. Пациентам с артериальной гипертензией дополнительно проводились суточное мониторирование АД, оценка альбуминурии, электрокардиография, осмотр глазного дна. Базовый пороговый уровень значимости $p<0,05$. При множественных сравнениях проводился расчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Были выявлены статистически значимые различия в уровнях 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона, которые были выше у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона. Статистически значимых различий в других лабораторных параметрах выявлено не было. Случаев повышения артериального давления в группе мужчин с повышением ДГТ выявлено не было. В группе мужчин с повышением уровня общего тестостерона было выявлено 23,5% мужчин с артериальной гипертензией без поражения органов-мишеней, с гиперандрогенией было ассоциировано 17,6% случаев. Для артериальной гипертензии, ассоциированной с гиперандрогенией, был характерен подъем артериального давления в ранние утренние часы. Уровни эстрадиола, оставаясь в пределах нормы, были статистически значимо ниже у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с мужчинами с повышенным тестостероном, но без гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При «физиологической» гиперандрогении, обусловленной повышением уровня ДГТ, случаев артериальной гипертензии не наблюдается, в то время как частота ее встречаемости при «физиологической» гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, составила 23,5%. Особенности стероидогенеза являлись повышенной выработкой 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона у мужчин с тестостероновой гиперандрогенией и сниженной выработкой эстрадиола у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с пациентами без таковой при тестостероновой гиперандрогении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения; тестостерон; дигидротестостерон; мужчины; артериальная гипертензия.

FEATURES OF STEROIDOGENESIS AND ARTERIAL HYPERTENSION IN MEN IN DIFFERENT TYPES OF «PHYSIOLOGICAL» MALE HYPERANDROGENISM

© Varvara A. Filatova*, Roman V. Rozhivanov, Irina Z. Bondarenko, Vitaly A. Ioutsi, Elena N. Andreeva, Galina A. Mel'nichenko, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

AIM. To reveal the peculiarities of steroidogenesis and arterial hypertension in «physiological» hyperandrogenism in men.

MATERIALS AND METHODS. One-stage simultaneous study. The groups of men with hyperandrogenism caused by increased total testosterone ($n=34$) and those with hyperandrogenism caused by increased dihydrotestosterone (DHT) ($n=66$) were compared. In determining the type of hyperandrogenism and allocating patients to groups, DHT and total testosterone levels were determined by enhanced chemiluminescence. Subgroups of men with and without arterial hypertension were compared in the group of patients with hyperandrogenism due to an increase in total testosterone. Body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, pulse, and LH, SBHG, estradiol, blood multisteroid levels by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, glucose, blood lipid spectrum, uric acid, creatinine, renin, potassium, sodium, and blood chloride were assessed in all patients. Patients with arterial hypertension additionally underwent daily BP monitoring, albuminuria assessment, electrocardiography, ocular fundus examination. The baseline threshold level of significance was $p<0.05$. For multiple comparisons, the p significance level was calculated using the Bonferroni correction.

RESULTS. Statistically significant differences were found in the levels of 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, and androstenedione, which were higher in men with elevated levels of total testosterone. No statistically significant differences in other laboratory parameters were found. No cases of increased blood pressure were detected in the group of men with elevated DHT. In the group of men with elevated total testosterone, 23,5% of men with arterial hypertension without target



organ lesions were identified, while hyperandrogenism was associated with 17,6% of cases. Arterial hypertension associated with hyperandrogenism was characterized by a rise in blood pressure in the early morning hours. Estradiol levels, while remaining within normal limits, were statistically significantly lower in patients with arterial hypertension compared with men with elevated testosterone but without hypertension.

CONCLUSION. No cases of arterial hypertension were observed in «physiological» hyperandrogenism due to elevated DHT levels, whereas its incidence in «physiological» hyperandrogenism due to elevated total testosterone was 23,5%. The features of steroidogenesis were increased production of 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, and androstenedione in men with testosterone hyperandrogenism and decreased estradiol production in patients with arterial hypertension compared with patients without testosterone hyperandrogenism.

KEYWORDS: hyperandrogenism; testosterone; dihydrotestosterone; men; arterial hypertension.

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «гиперандрогения» подразумевает избыточный синтез андрогенных гормонов [1]. В настоящее время проведено множество исследований и представлены данные по распространению гиперандрогении у женщин с такими заболеваниями, как синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). Большая часть исследований гиперандрогении у мужчин посвящена вопросам андрогенной алопеции, в которых, тем не менее, не рассматривается системное влияние андрогенов на метаболические процессы и артериальное давление (АД) [2, 3]. Гиперандрогения у мужчин встречается, как правило, в молодом возрасте, при этом, по данным проведенного метаанализа, молодые люди с повышенным АД имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте [4]. По данным исследования Gillis E.E. и соавт. (2016), мужчины более склонны к гипертонии, чем женщины, что отмечается на протяжении большей части жизни и особенно в молодом возрасте; эта разница между полами с возрастом уменьшается и при сравнении старших возрастных групп с женщинами после менопаузы становится незначительной [5]. Также известно, что повышение АД часто отмечается у мужчин, имеющих повышенный уровень тестостерона, за счет использования андрогенных анаболических стероидов [6]. В исследовании Chasland L.C. и соавт. (2021) было выявлено, что пациенты с регулярной физической нагрузкой, принимающие заместительную терапию препаратами тестостерона, имели более высокие показатели суточного АД по сравнению группой, принимавшей плацебо [7]. В связи с этим вопрос изучения ассоциации артериальной гипертензии у мужчин с физиологической гиперандрогенией (обусловленной гиперпродукцией тестостерона и/или дигидротестостерона (ДГТ) при нормальных уровнях лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в отсутствие ВДКН) требует изучения [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности стероидогенеза и артериальной гипертензии при «физиологической» гиперандрогении у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва. Исследование выполнено в период с сентября 2020 по декабрь 2022 г.

Исследуемые популяции

Формирование групп проводилось из пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ.

Критерии включения: повышенный уровень ДГТ и/или общего тестостерона (основной критерий включения), мужской пол.

Критерии не включения: повышенный или сниженный уровень ЛГ, повышенный уровень ГСПГ, индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, воспалительных заболеваний, опухолей, травм или хирургических вмешательств на половых органах и области головного мозга, включая гипофиз, средняя или тяжелая перенесенная инфекция COVID-19, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, любые заболевания надпочечников, курение, употребление алкоголя чаще 1 раза в 4 нед, постоянный прием любых медицинских препаратов, врожденные заболевания сердечно-сосудистой системы.

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась сплошным способом.

Дизайн исследования

Сплошное одномоментное исследование мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона и/или ДГТ. На основании оценки уровня ДГТ и общего тестостерона были выявлены пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением общего тестостерона ($n=29$), а также повышением уровня общего тестостерона в сочетании с повышенным уровнем ДГТ ($n=5$), которые были объединены в одну исследовательскую группу из-за малочисленности. Другую исследовательскую группу составили пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением ДГТ ($n=66$). Кроме того, в группе пациентов с «физиологической» гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, проводилось сравнение подгрупп мужчин с артериальной гипертензией и без таковой.

Методы

Физикальное обследование включало общий осмотр с определением характеристик оволосения, в том числе лобкового, типа телосложения, состояния грудных желез, а также оценку состояния и степени развития наружных половых органов. У всех пациентов регистрировались следующие результаты обследования: ИМТ, величина окружности талии (ОТ), величины систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частота сердечных сокращений, оценивался пульс с целью исключения нарушений ритма, определялись показатели уровней ДГТ, общего тестостерона, ЛГ, ГСПГ, эстрадиола, мультистероидного анализа крови, глюкозы, липидного спектра крови, мочевого кислоты, креатинина (с дальнейшим расчетом СКФ по формуле $СКД-EPI$), ренина, калия, натрия, хлорида крови.

Поскольку в нашем исследовании не было пациентов с нарушением ритма, применялись автоматические устройства для измерения АД. Пациенты записывали результаты измерений АД в дневник самоконтроля 4 раза в сутки, при измерении сразу после сна; днем; вечером и на ночь. При статистической обработке результатов использовалось среднее арифметическое значение АД для каждого времени дня за 14 суток наблюдений. При установке категории АД использовали средние значения САД и ДАД в соответствии с клиническими рекомендациями [9]. Пациентам с артериальной гипертензией (синдром повышения САД >140 мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст.) дополнительно проводились: суточное мониторирование АД (СМАД), оценка альбуминурии (на лабораторном анализаторе «DCA 2000+» производства фирмы «Baueg» (Германия) методом ингибирования реакции латекс-агглютинации, тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 20 мг/л в разовой порции мочи), электрокардиография (ЭКГ) в покое лежа в 12 стандартных отведениях, осмотр глазного дна методами обратной и прямой офтальмоскопии офтальмоскопами фирмы «Keeler» и «Sckepens-Pomeranceff» MIRA последовательно от центра до крайней периферии, во всех меридианах, с осмотром диска зрительного нерва и макулярной области. У пациентов с артериальной гипертензией оценивались факторы риска, сердечно-сосудистый риск и стадия заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями [9].

При определении типа гиперандрогении и распределении пациентов по исследовательским группам уровни ДГТ (референсный интервал (РИ) 220–900 пг/мл) и общего тестостерона (РИ 12,0–33,0 нмоль/л) определялись на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson and Johnson, США) методом усиленной хемилюминесценции. Уровни ЛГ (РИ 2,5–11,0 ЕД/л), эстрадиола (РИ 19,7–242 пмоль/л) и ГСПГ (РИ 20,6–76,7 нмоль/л) также определялись на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson and Johnson, США) тем же методом. При оценке стероидогенеза определение общего тестостерона (РИ 12,0–33,0 нмоль/л), кортизола (РИ 140–630 нмоль/л), кортизона (РИ 33–97 нмоль/л), 21-деоксикортизола (РИ 0–1,2 нмоль/л), 11-дезоксикортизола (РИ 0–10 нмоль/л), альдостерона (РИ 70–980 пмоль/л, в положении сидя), кортикостерона (РИ 1–50 нмоль/л), деоксикортикостерона (0–0,58 нмоль/л), прегненолона (РИ 0–7 нмоль/л), прогестерона (РИ 0,1–1,0 нмоль/л), 17-гидроксипрегненолона (РИ 0–20 нмоль/л), 17-гидроксипрогестерона (РИ 0,2–6,0 нмоль/л), дегидроэпиандростерона

(РИ 4–50 нмоль/л), андростендиона (РИ 0,8–9,0 нмоль/л) выполнялось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на хроматографе Agilent 1290 Infinity II, масс-спектрометре AB Sciex TripleQuad 5500. Концентрацию биохимических показателей сыворотки крови — холестерина (ХС) (РИ 3,3–5,2 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (РИ 1,1–3,0 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (РИ 0,9–2,6 ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (РИ 0,1–1,7 ммоль/л), глюкозы (РИ 3,1–6,1 ммоль/л), мочевой кислоты (РИ 202–416 мкмоль/л), креатинина (РИ 63–110 мкмоль/л), ренина (РИ 2,8–39,9 мЕд/л), калия (РИ 3,5–5,1 ммоль/л), натрия (РИ 136–145 ммоль/л), хлорида (РИ 98–107 ммоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Hitachi (Biohringer Mannheim, Япония).

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам осуществлялся забор крови в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес: целевым давлением являлось АД менее 130/80 мм рт. ст., но не менее 120/70 мм рт. ст., достижение целевого АД — 3 мес. Был рекомендован ночной сон не менее 7 ч в сутки, нормализация массы тела для лиц с ее избытком. Рекомендовано ограничение потребления соли до 5 г/сут, увеличение потребления калия. При гиподинамии (сидячая работа более 5 ч/сут, физическая активность менее 10 ч/нед) рекомендовано применять регулярные физические тренировки не менее 4 раз в неделю продолжительностью 30–45 минут. При физической нагрузке число сердечных сокращений должно увеличиваться не более чем на 20–30 в 1 мин. Рекомендовано ограничить продолжительность рабочего дня и домашних нагрузок, избегать ночных смен, командировок.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Включали всех обратившихся пациентов, соответствующих критериям исследования.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 8.0) [10]. Поскольку объемы выборок были небольшими, а распределения признаков не являлись нормальными, сравнение по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни, а по качественным — двустороннего точного критерия Фишера. Базовый пороговый уровень значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка для количественных признаков, а также абсолютных чисел и процентов для качественных признаков.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол № 17 от 28.10.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для пациентов с гиперандрогенией был характерен молодой возраст — 26 [23; 27] лет. Так как «физиологическая» гиперандрогения у мужчин клинически проявляется в основном кожными симптомами, все пациенты предъявляли жалобы либо на наличие акне, либо на алопецию, в ряде случаев эти симптомы сочетались. У всех обследованных пациентов уровни гликемии натощак, ренина, креатинина, СКФ, ионов крови, эстрадиола,

а также показателей мультистероидного анализа крови соответствовали РИ, за исключением 17-гидроксипрогестерона, который у 2 пациентов с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ, и у 13 мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, превышал верхнюю границу РИ. У 7 пациентов (4 из группы повышенного ДГТ и 3 из группы повышенного тестостерона) отмечалась гиперурикемия. У 11 мужчин (6 из группы повышенного ДГТ и 5 из группы повышенного тестостерона) была выявлена дислипидемия. Никто из пациентов жалоб на повышение АД не предъявлял. При измерении АД на приеме при осмотре пациента врачом также не было выявлено случаев его повышения. Данные обследования двух групп пациентов в сравнении представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты обследования пациентов в зависимости от типа гиперандрогении

Параметр	Гиперандрогения ДГТ (n=66)	Гиперандрогения Тестостерон (n=34)	p
ДГТ, пг/мл	2472 [1995; 2888]	757 [645; 862]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	17,5 [16,0; 20,7]	36,3 [35,1; 38,2]	<0,001
Возраст, лет	25 [23; 27]	26 [24; 28]	0,187
ИМТ, кг/м ²	24,6 [23,5; 26,4]	24,2 [22,9; 25,4]	0,489
ОТ, см	92 [86; 95]	90 [87; 96]	0,904
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,6; 5,3]	5,2 [4,8; 5,3]	0,238
Мочевая кислота, мкмоль/л	370 [340; 400]	379 [354; 410]	0,135
ЛГ, ЕД/мл	4,0 [3,1; 4,9]	4,0 [3,3; 4,9]	0,922
ГСПГ, нмоль/л	30,0 [25,2; 38,1]	32,6 [26,0; 43,1]	0,287
Эстрадиол, пмоль/л	87,1 [71,6; 95,7]	93,9 [73,6; 105,2]	0,062
Кортизол, нмоль/л	335 [260; 419]	311 [259; 365]	0,187
Альдостерон, пмоль/л	168 [110; 278]	219 [116; 315]	0,145
Кортизон нмоль/л	53,6 [45,9; 61,2]	50,3 [43,2; 58,9]	0,164
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,04 [0,01; 0,10]	0,02 [0,01; 0,05]	0,278
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9 [0,4; 1,4]	1,0 [0,9; 1,3]	0,061
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	2,12 [1,50; 2,80]	4,60 [3,67; 6,33]	<0,001
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,57 [1,68; 6,20]	5,83 [3,87; 9,83]	<0,001
Кортикостерон, нмоль/л	6,09 [3,00; 10,30]	6,86 [2,78; 10,30]	0,985
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,07 [0,03; 0,11]	0,09 [0,04; 0,16]	0,159
Прогестерон, нмоль/л	0,10 [0,10; 0,16]	0,17 [0,10; 0,20]	0,014
Прегненолон, нмоль/л	2,03 [1,39; 2,90]	2,37 [1,70; 3,17]	0,187
Андростендион, нмоль/л	3,05 [2,03; 4,00]	4,18 [3,42; 4,87]	<0,001
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	6,3 [3,4; 10,5]	10,4 [6,2; 11,9]	0,057
Ренин, мЕд/л	19,2 [14,4; 28,8]	26,1 [19,1; 35,6]	0,022
Креатинин, мкмоль/л	77,4 [71,4; 87,0]	81,0 [75,6; 89,4]	0,200
К, ммоль/л	4,4 [4,2; 4,7]	4,4 [4,2; 4,7]	0,991
Na, ммоль/л	141,0 [138,9; 142,8]	139,2 [138,2; 141,3]	0,011
Cl, ммоль/л	104,0 [102,0; 105,7]	103,0 [101,8; 105,2]	0,325
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	119 [110; 123]	115 [104; 120]	0,090
ХС, ммоль/л	4,4 [4,0; 4,7]	4,1 [4,0; 4,5]	0,244
ЛПНП, ммоль/л	2,2 [1,8; 2,7]	2,2 [1,8; 2,8]	0,698
ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,0]	1,4 [1,2; 2,0]	0,394
ТГ, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,4]	0,241

Примечание: Ме [25%; 75%], *U-критерий Манна-Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости p<0,001.

Были выявлены статистически значимые различия в уровнях 17-гидроксипрегненолона, 17-гидрокси-прогестерона и андростендиона, которые были выше у мужчин с повышенным уровнем общего тестостерона. Статистически значимых различий в других показателях выявлено не было.

Случаев повышения АД в группе мужчин с повышением ДГТ выявлено не было. В группе мужчин с повышением уровня общего тестостерона было выявлено 8 па-

циентов с артериальной гипертензией (23,5%), различия между группами статистически значимы — $p < 0,001$, точный критерий Фишера. Все случаи артериальной гипертензии были выявлены при анализе дневников давления, заполняемых пациентами, и подтверждены СМАД. Данные обследования пациентов из группы гиперандрогении, обусловленной повышением уровня общего тестостерона, в зависимости от наличия артериальной гипертензии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Параметр	Артериальная гипертензия (n=8)	Гипертензии нет (n=26)	p
Возраст, лет	26 [23; 28]	26 [24; 28]	0,705
ИМТ, кг/м ²	23,9 [23,0; 25,2]	24,3 [22,9; 25,4]	0,795
ОТ, см	89 [86; 94]	91 [87; 96]	0,735
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,7; 5,3]	5,2 [4,8; 5,3]	0,952
Мочевая кислота, мкмоль/л	379 [339; 412]	381 [355; 410]	0,705
ЛГ, ЕД/мл	4,0 [3,1; 4,5]	3,9 [3,3; 4,9]	0,675
ГСПГ, нмоль/л	36,0 [30,9; 46,3]	31,5 [24,9; 43,1]	0,288
ДГТ, пг/мл	820 [771; 848]	735 [597; 879]	0,252
Эстрадиол, пмоль/л	53,3 [32,7; 73,9]	98,2 [84,8; 107,4]	<0,001
Общий тестостерон, нмоль/л	36,0 [35,2; 39,0]	36,7 [35,1; 38,2]	0,675
Кортизол, нмоль/л	324 [275; 402]	300 [259; 352]	0,326
Альдостерон, пмоль/л	224 [140; 262]	216 [116; 344]	0,705
Кортизон, нмоль/л	52,5 [47,1; 61,9]	47,6 [39,8; 57,2]	0,288
21-деоксикортизол, нмоль/л	0,03 [0,02; 0,06]	0,02 [0,01; 0,04]	0,563
11-деоксикортизол, нмоль/л	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [1,0; 1,4]	0,270
17-гидроксипрегненолон, нмоль/л	4,7 [3,8; 6,5]	4,6 [3,6; 6,2]	0,705
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	7,06 [5,07; 11,45]	5,55 [3,83; 9,67]	0,326
Кортикостерон, нмоль/л	9,1 [6,1; 10,3]	5,9 [2,1; 9,9]	0,236
Деоксикортикостерон, нмоль/л	0,04 [0,02; 0,15]	0,10 [0,07; 0,16]	0,119
Прогестерон, нмоль/л	0,2 [0,1; 0,2]	0,1 [0,1; 0,2]	0,177
Прегненолон, нмоль/л	2,5 [1,7; 3,0]	2,3 [1,7; 3,4]	0,920
Андростендион, нмоль/л	3,86 [3,43; 4,90]	4,21 [3,42; 4,87]	0,984
Дегидроэпиандростерон, нмоль/л	11,6 [8,6; 14,2]	9,8 [5,9; 11,4]	0,129
Ренин, мЕд/л	24,2 [20,3; 41,8]	26,6 [17,2; 33,2]	0,765
Креатинин, мкмоль/л	86,4 [79,4; 93,1]	78,8 [73,0; 87,6]	0,190
К, ммоль/л	4,2 [4,1; 4,5]	4,5 [4,3; 4,7]	0,129
Na, ммоль/л	138,9 [138,4; 139,8]	139,3 [138,2; 142,0]	0,412
Cl, ммоль/л	102,5 [101,8; 103,7]	103,5 [101,8; 105,5]	0,510
СКФ, мл/мин/1,73м ²	109 [98; 113]	117 [106; 122]	0,152
ХС, ммоль/л	4,4 [4,0; 5,1]	4,1 [4,0; 4,5]	0,460
ЛПНП, ммоль/л	2,2 [1,6; 3,2]	2,2 [1,9; 2,7]	0,705
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,4]	1,7 [1,2; 2,1]	0,252
ТГ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,3]	1,1 [1,0; 1,4]	0,220
САД утро, мм рт. ст.	141 [135; 142]	118 [116; 122]	<0,001
ДАД утро, мм рт. ст.	92 [87; 93]	80 [77; 82]	<0,001
САД день, мм рт. ст.	127 [125; 128]	126 [124; 128]	0,270
ДАД день, мм рт. ст.	84 [82; 86]	82 [81; 84]	0,052
САД вечер, мм рт. ст.	125 [123; 126]	126 [123; 127]	0,735
ДАД вечер, мм рт. ст.	83 [81; 88]	80 [79; 82]	0,004
САД перед сном, мм рт. ст.	124 [122; 126]	123 [120; 125]	0,119
ДАД перед сном, мм рт. ст.	80 [78; 82]	79 [78; 80]	0,057

Примечание: Ме [25%; 75%], *U-критерий Манна–Уитни. Так как проведены множественные сравнения, применена поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Таблица 3. Среднесуточные показатели артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (n=8), мм рт. ст.

Тип АД и номер пациента	Me	Min	Max	25%-квартиль	75%-квартиль
САД1	129	120	153	125	135
САД2	126	115	150	122	131
САД3	128	118	149	125	135
САД4	127	116	152	124	135
САД5	126	116	152	122	131
САД6	125	115	153	121	133
САД7	127	115	144	121	131
САД8	125	112	146	119	130
ДАД1	83	76	98	81	87
ДАД2	81	74	98	79	85
ДАД3	83	76	97	81	86
ДАД4	84	78	98	81	87
ДАД5	82	78	98	81	87
ДАД6	81	77	98	79	86
ДАД7	82	76	90	79	83
ДАД8	80	73	95	78	82

Были выявлены статистически значимые различия в уровне эстрадиола, который был ниже в группе пациентов с артериальной гипертензией, и показателях утреннего САД и ДАД. Другие исследуемые параметры статистически значимо не отличались.

Среднесуточные показатели АД, характерные для пациентов с артериальной гипертензией, представлены в таблице 3.

Для 6 пациентов из лиц с артериальной гипертензией по данным СМАД был характерен утренний подъем АД, а для 2 мужчин — вечерний, рисунок 1.

Интегративные показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией представлены на рисунках 2 и 3.

Ни у одного из пациентов с артериальной гипертензией не отмечалось гипергликемии, патологических изменений креатинина, СКФ, ренина, калия, натрия, хлорида крови, альдостерона, отсутствовали нарушения сердечного ритма, альбуминурия, патологические изменения на ЭКГ, а также признаки изменений сосудов глазного дна. У 2 пациентов отмечался избыток массы тела (ИМТ 24,2 и 29,2 кг/м²), который у последнего из них сопровождался дислипидемией (ХС 5,9 ммоль/л, ЛПНП 3,9 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л,

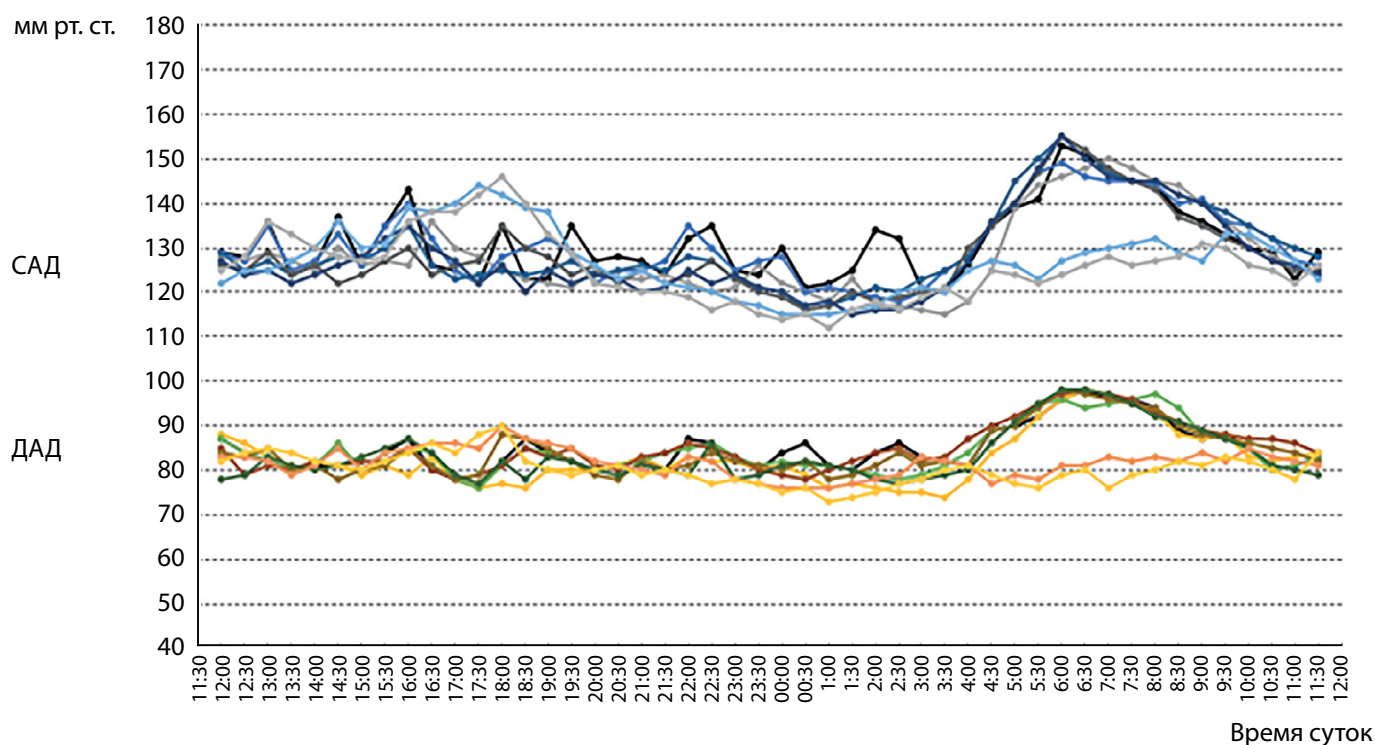


Рисунок 1. Показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией (n=8).

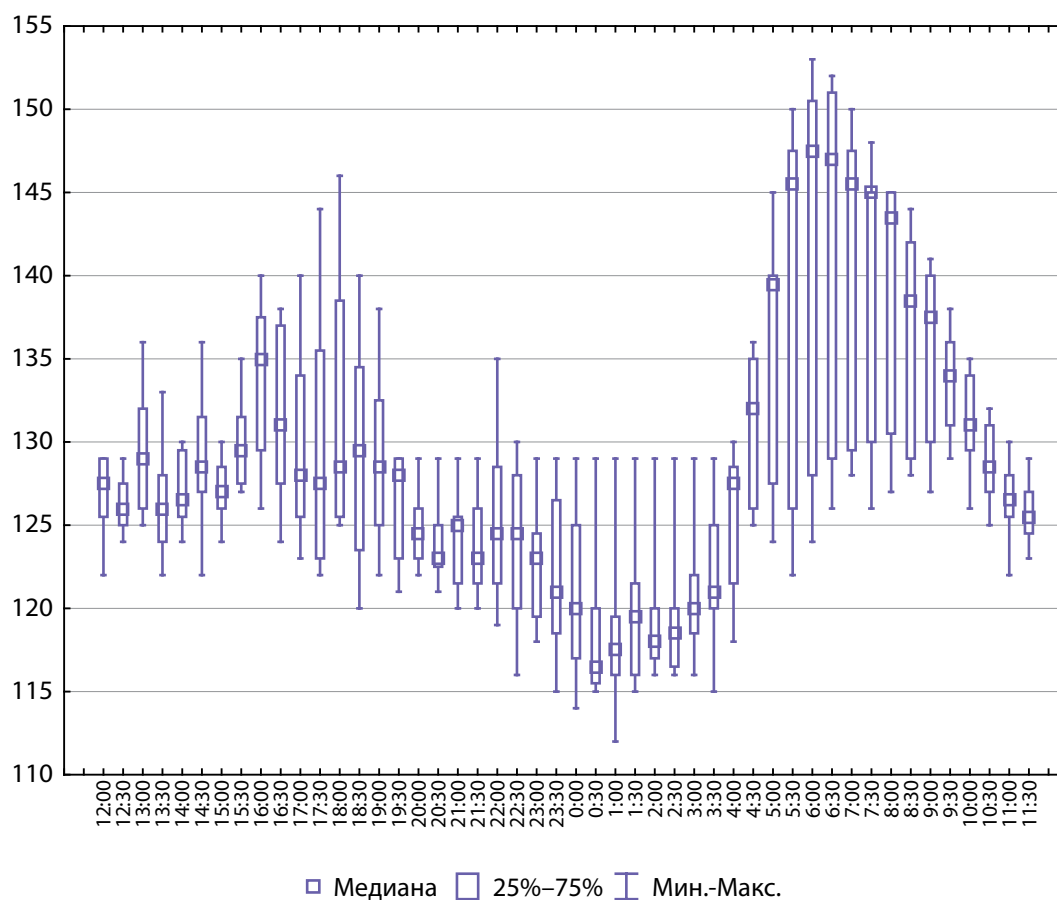


Рисунок 2. Интегративные показатели СМАД, систолическое АД (n=8).

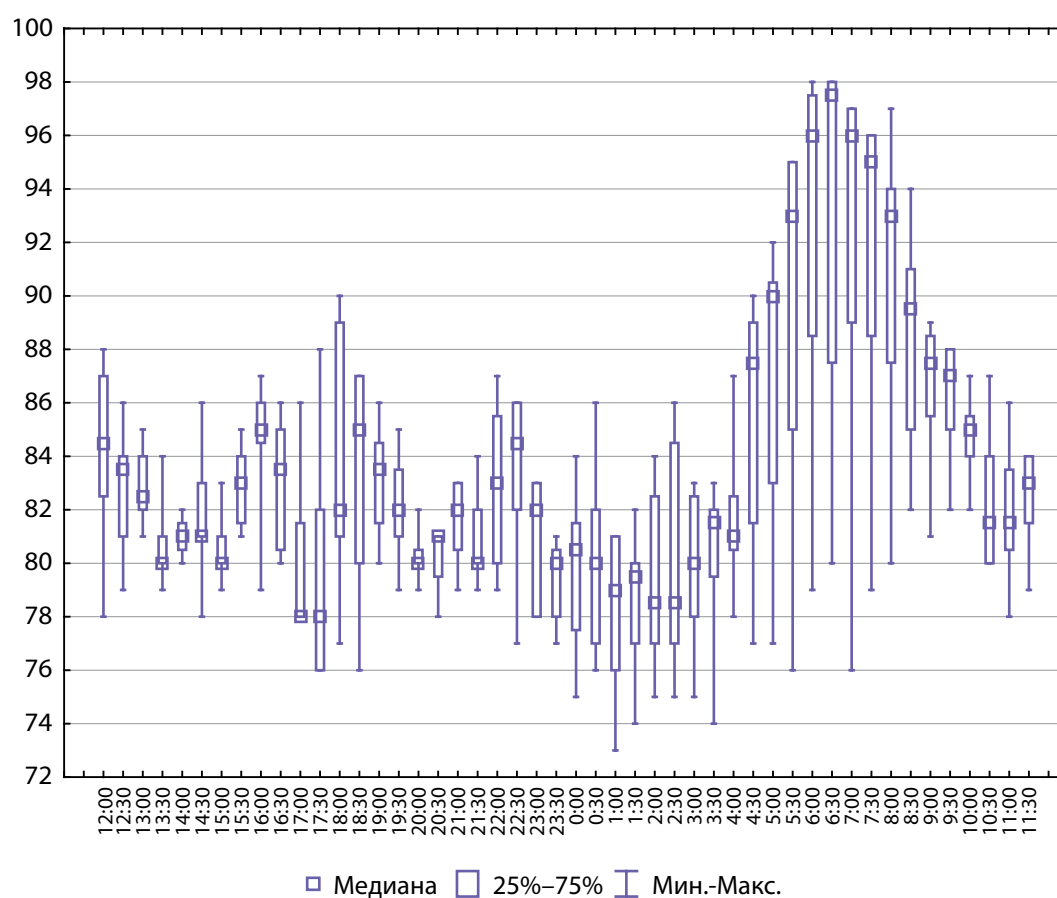


Рисунок 3. Интегративные показатели СМАД, диастолическое АД (n=8).

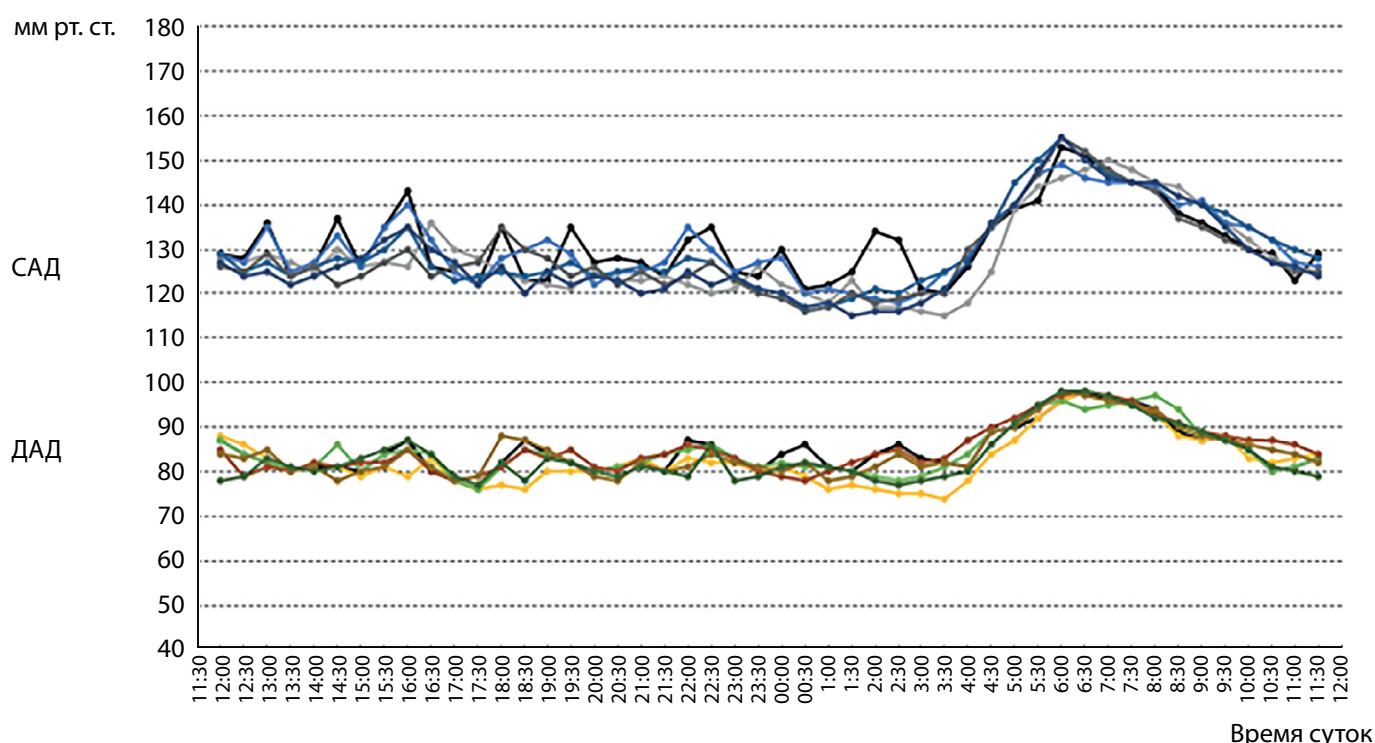


Рисунок 4. Показатели СМАД у пациентов с артериальной гипертензией (n=6).

ТГ 1,3 ммоль/л) и гиперурикемией (мочевая кислота 735 мкмоль/л). Еще у одного пациента с нормальной массой тела также отмечалась дислипидемия (ХС 5,3 ммоль/л, ЛПНП 3,6 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, ТГ 1,4 ммоль/л). Таким образом, диагноз у 7 пациентов соответствовал Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренный риск (Риск 2). И у одного пациента — Гипертонической болезни 1 стадии. Степень АГ 1. Умеренно-высокий риск (Риск 2-3).

Всем мужчинам с артериальной гипертензией были даны рекомендации по изменению образа жизни на 3 мес., однако выполнение этих рекомендаций привело к устранению артериальной гипертензии только у двух пациентов – пациента с избытком массы тела, гиперурикемией (также была устранена) и дислипидемией (также была устранена), и еще одного пациента с нормальной массой тела без дислипидемии. Еще у одного пациента была устранена дислипидемия, но сохранялась артериальная гипертензия. Следует отметить, что артериальная гипертензия была устранена только у пациентов с вечерним подъемом АД. Коррекции гиперандрогении не проводилось ни у одного из пациентов, тем не менее артериальная гипертензия была устранена у двух пациентов с вечерним подъемом АД, но ни у одного из пациентов с утренним подъемом АД. Таким образом, не было оснований считать артериальную гипертензию у пациентов с вечерним подъемом АД ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона. Интегративные данные СМАД пациентов (n=6) с артериальной гипертензией, ассоциированной с тестостероновой гиперандрогенией представлены на рисунках 4–6.

Даже после исключения двух пациентов с вечерним подъемом АД из сравнительного анализа, распространенность артериальной гипертензии, ассоциированной с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона составила 17,6%, что по-прежнему

являлось статистически значимо выше таковой в группе с гиперандрогенией, обусловленной повышением ДГТ, $p=0,001$ (точный критерий Фишера). Сохранилась и статистическая значимость различий в уровнях эстрадиола, которые как и ранее были статистически значимо ниже у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с мужчинами с повышенным тестостероном, но без гипертензии (40,3 [29,3; 62,1] против 96,7 [83,9; 106,6] пмоль/л, $p<0,001$, U-критерий Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Учитывая, что пациентов в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии Минздрава России направляли врачи из разных, не связанных между собой медицинских центров, из различных районов Москвы и Московской области, предполагается, что выборка репрезентативна для общей популяции мужчин с гиперандрогенией. Однако, все же возможно искажение репрезентативности в отношении российской популяции по уровню образования, образу жизни и доходов пациентов.

Сопоставление с другими публикациями

Вопрос гиперандрогении у мужчин рассматривался рядом исследователей, как мужской аналог СПКЯ [11, 12]. Так, в 2021 году на конгрессе ENDO 2021 была представлена работа, в которой Jia Zhu и соавт. предложили алгоритм прогнозирования рисков аналога СПКЯ у мужчин и его осложнений. Алгоритм был создан на основе крупномасштабного метаанализа пациенток с СПКЯ, где результаты были адаптированы для выявления ассоциаций между кардио-метаболическими и андрогенными фенотипами у мужчин. При этом были выявлены ассоциации между метаболическими рисками, рисками сердечно-сосудистых

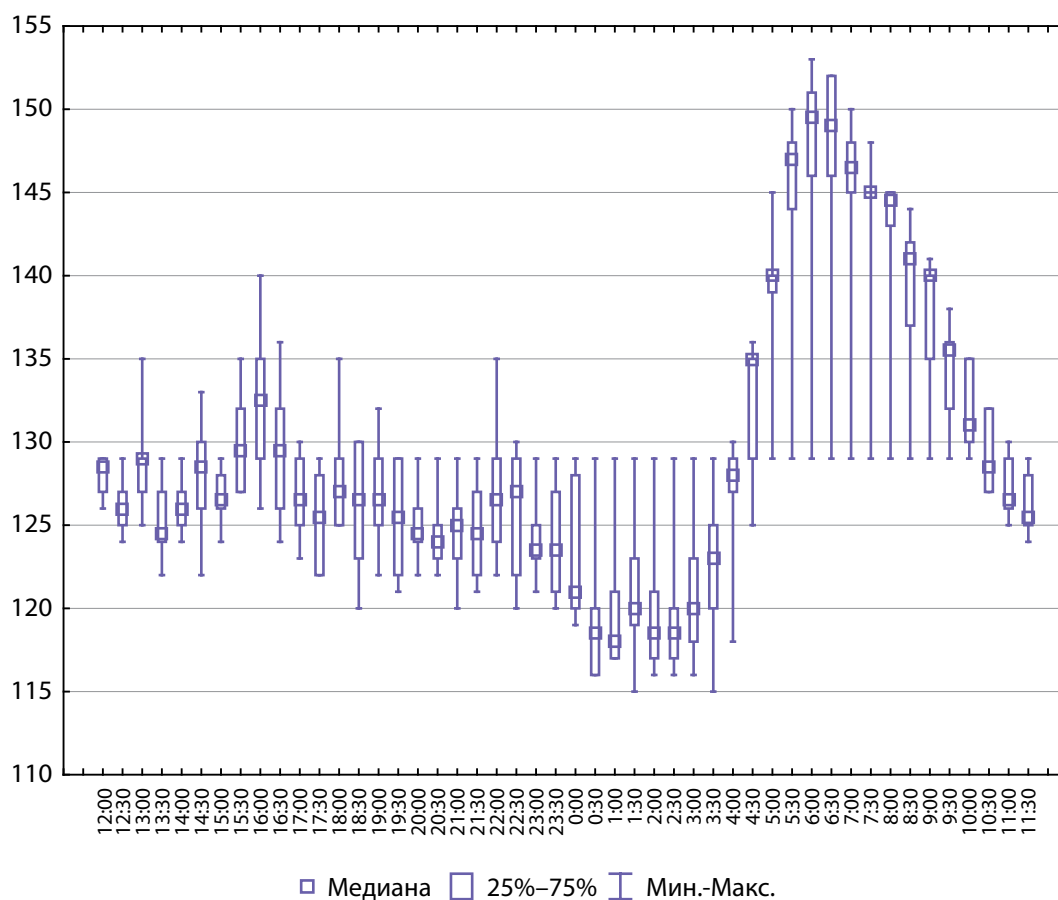


Рисунок 5. Интегративные показатели СМАД, систолическое АД (n=6).

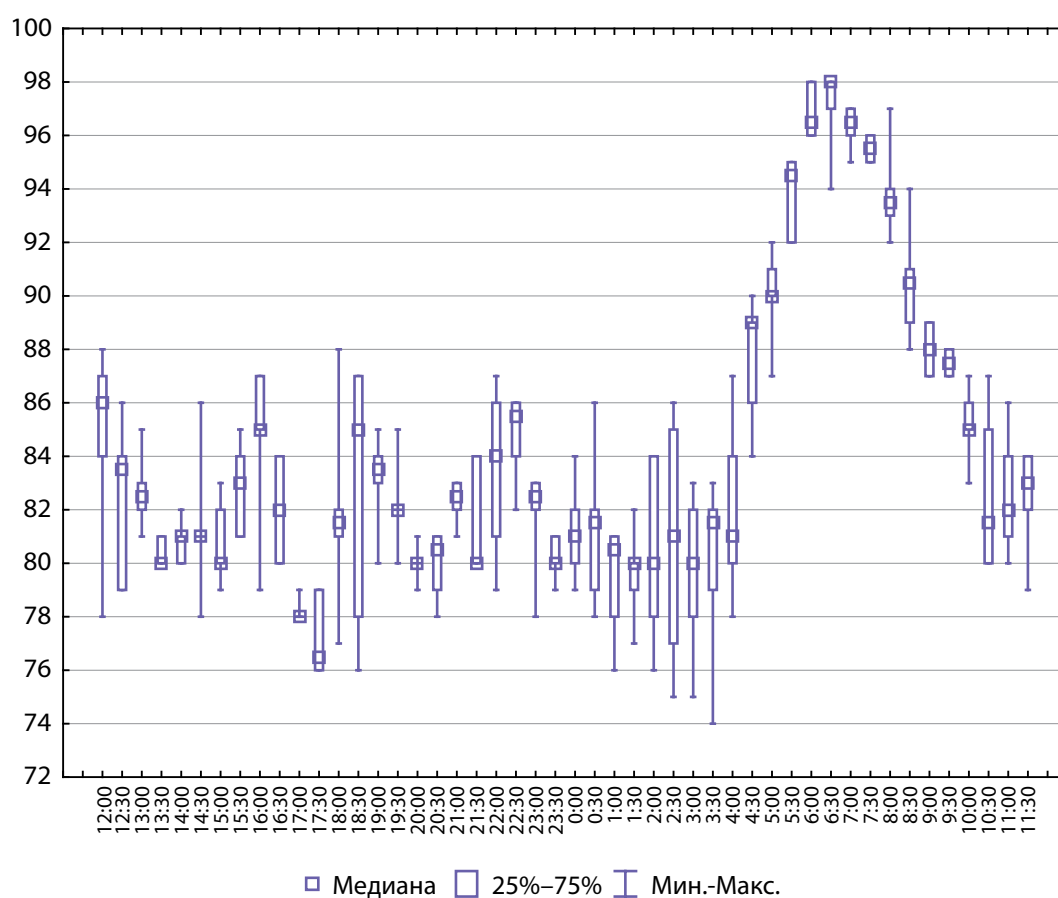


Рисунок 6. Интегративные показатели СМАД, диастолическое АД (n=6).

заболеваний и уровнем тестостерона, что было рассмотрено как мужской аналог СПКЯ [13]. Согласно результатам нашего исследования, у мужчин с «физиологической» гиперандрогенией встречались такие метаболические нарушения, как гиперурикемия и дислипидемия, которые, однако, были малочисленны и легко скорректированы путем модификации образа жизни, что позволяет предполагать их патогенез, не связанный с повышенными уровнями андрогенов.

По результатам проведенного исследования можно выделить несколько подгрупп пациентов с «физиологической» гиперандрогенией — пациенты с повышенным уровнем общего тестостерона, пациенты с гиперандрогенией, обусловленной изолированным повышением дигидротестостерона (ДГТ), а также их сочетанием. Повышения АД в группе пациентов с изолированно повышенным уровнем ДГТ не встречалось, что может быть обусловлено тем, что ДГТ принимает участие в регуляции сосудистого сопротивления и артериального давления лишь за счет вазорелаксации, опосредованной блокирующим влиянием на L-VOCC каналы (потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, которые принимают участие в регуляции сокращения артериальных сосудов), оказывая скорее антигипертензивное действие [14]. В группе пациентов с «физиологической» гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона и артериальной гипертензией, наблюдалось патологическое повышение САД и ДАД в утренние часы, которое может быть обусловлено пиками выработки тестостерона [15]. Это требует повышенного внимания, так как установлено, что утренняя гипертензия связана с поражением органов-мишеней и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [16, 17].

В группе пациентов с «физиологической» гиперандрогенией, обусловленной повышением уровня общего тестостерона установлены следующие особенности стероидогенеза: статистически значимое повышение уровней андростендиона, 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона, который является сывороточным маркером уровня продукции интратестикулярного тестостерона [18]. Повышение этих показателей позволяет предположить повышенную активность ферментов 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы и 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы (P415c17), что, возможно, и обуславливает повышение продукции андрогенов, но не сопровождается нарушением синтеза кортизола и альдостерона. Кроме того, для пациентов с артериальной гипертензией был характерен статистически значимо более низкий уровень эстрадиола (при этом находящийся в пределах РИ), чем в группе пациентов без артериальной гипертензии, что согласуется с концепцией протективного действия эстрогенов на АД [19, 20]. Современные исследования предполагают, что эстрадиол обуславливает свои вазопротективные свойства путем усиления ангиогенеза и вазодилатации, а также снижения свободных радикалов кислорода в эндотелии, окислительного стресса и фиброза [20, 21]. В этих работах также указывается, что эстрадиол благодаря вышеописанным механизмам ограничивает ремоделирование сердца и препятствует развитию его гипертрофии.

Клиническая значимость результатов

Наличие бессимптомной артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повыше-

нием общего тестостерона, диктует необходимость регулярного самоконтроля АД, несмотря на молодой возраст. Ассоциация артериальной гипертензии с повышенными уровнями тестостерона требует внимания у пациентов, получающих лечение препаратами тестостерона, дающими супрафизиологические пики его концентрации.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются возможные проблемы с репрезентативностью выборки в отношении общей популяции (указаны в соответствующем разделе).

Направления дальнейших исследований

В продолжении проведенного исследования планируется изучить методы коррекции артериальной гипертензии у мужчин с гиперандрогенией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При «физиологической» гиперандрогении, обусловленной повышением уровня ДГТ, случаев артериальной гипертензии не наблюдается, в то время как ее частота встречаемости при «физиологической» гиперандрогении, обусловленной повышением общего тестостерона, составила 8%. В 6% случаев ее можно считать ассоциированной именно с тестостероновой гиперандрогенией. Для гипертензии были характерны бессимптомное течение, повышение АД в ранние утренние часы, степень артериальной гипертензии 1, умеренный риск. Особенности стероидогенеза являлись повышенной выработкой 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона у мужчин с гиперандрогенией, обусловленной повышением общего тестостерона, и сниженной выработкой эстрадиола у пациентов с артериальной гипертензией в сравнении с пациентами без таковой при тестостероновой гиперандрогении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

Участие авторов. Филатова В.А. — существенный вклад в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; написание статьи; Роживанов Р.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных и интерпретацию результатов; Бондаренко И.З. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов; Иоутси В.А. — существенный вклад в получение данных лабораторного обследования; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи; Мельниченко Г. А. — существенный вклад во внесение правки в рукопись с целью повышения научной ценности статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад во внесение правки в рукопись 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

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Fadeev VV. *Jendokrinologija: uchebnik. 3-e izd.* Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).]
- Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017; 57(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
- Кондрахина И.Н., Вербенко Д.А., Затевалов А.М., и др. Значение генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин: многопараметрический анализ // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — №3. С. 167-175. [Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, et al. The value of genetic and non-genetic factors in the emergence and in the development of androgenetic alopecia in men: multifactor analysis. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2019; 74(3):167-175. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1141>
- Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; (370):m3222. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3222>
- Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension. *Hypertension*. 2016; 68(6):1322-1327. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06602>
- Liu J-D, Wu Y-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(18):2229-2236. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000407>
- Chasland LC, Green DJ, Schlaich MP, et al. Effects of testosterone treatment, with and without exercise training, on ambulatory blood pressure in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 95(1):176-186. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14442>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021-3104.
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / Под ред. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. — М.: Российское кардиологическое общество; 2020. [Arterial'naja gipertenzija u vzroslykh. *Klinicheskie rekomendacii*. Ed by Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shljahto EV. Moscow: Rossijskoe kardiologicheskoe obshhestvo; 2020. (In Russ.).]
- STATISTICA help 2019 [Internet]. STATISTICA automated neuronal networks overviews — network types. The multilayer perceptron neural networks. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://documentation.statsoft.com/STATISTICAHelp.aspx?path=SANN/Overview/SANNNeuralNetworksAnOverview>
- Di Guardo F, Ciotta L, Monteleone M, Palumbo M. Male Equivalent Polycystic Ovarian Syndrome: Hormonal, Metabolic, and Clinical Aspects. *Int J Fertil Steril*. 2020; 14(2):79-83. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.6092>
- Cohen PR, Kurzrock R. Polycystic ovary syndrome in men. *Med Hypotheses*. 2017; 103(6):64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.04.010>
- Zhu J, Wittemans LBL, Lindgren C, et al. A genetically defined male counterpart of polycystic ovary syndrome: Evidence for ovarian-independent pathogenesis. *J Endocr Soc*. 2021; 5(S1):A773-A774. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1574>
- Isidoro L, Ferrer M, Perusquia M. Vasoactive androgens: Vasorelaxing effects and their potential regulation of blood pressure. *Endocr Res*. 2018; 43(3):166-175. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2018.1448868>
- Melmed S, Koenig R, Rosen C, et al. *Williams Textbook of Endocrinology 14th Edition*. Elsevier; 2019.
- Kario K, Saito I, Kushihiro T, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2014; 64(5):989-996. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04262>
- Kario K, Saito I, Kushihiro T, et al. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(13):1519-1527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.037>
- Lima TFN, Patel P, Blachman-Braun R, et al. Serum 17-hydroxyprogesterone is a potential biomarker for evaluating intratesticular testosterone. *J Urol*. 2020; 204(3):551-556. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001016>
- Mishra SR, Chung HF, Waller M, Mishra GD. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021; 128(5):809-821. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16524>
- Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, et al. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017; 8(1):33. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>
- Lagranha CJ, Silva TLA, Silva SCA, et al. Protective effects of estrogen against cardiovascular disease mediated via oxidative stress in the brain. *Life Sci*. 2018; 192(13):190-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.043>

Рукопись получена: 12.01.2023. Одобрена к публикации: 16.01.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Филатова Варвара Андреевна [Varvara A. Filatova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5664-2641>; SPIN-код: 3282-3056; e-mail: varyaklever@gmail.com

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-6029>; SPIN-код: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997, e-mail: vitalik_org@mail.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Филатова В.А., Роживанов Р.В., Бондаренко И.З., Иоутси В.А., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н. Г. Особенности стероидогенеза и артериальная гипертензия у мужчин при разных типах «физиологической» гиперандрогении у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 80-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13226>

TO CITE THIS ARTICLE:

Filatova VA, Rozhivanov RV, Bondarenko IZ, Ioutsi VA, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Features of steroidogenesis and arterial hypertension in men in different types of "physiological" male hyperandrogenism. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(2):80-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13226>

РЕПЛИКАТИВНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ



© Р.К. Михеев^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, О.Р. Григорян¹, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсатарова¹, Е.В. Логинова³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Одной из наиболее опасных патологий с точки зрения демографического урона, ухудшения качества жизни и снижения шансов на здоровое долголетие у женщин является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). Помимо манифестации до 40 лет, данному симптомокомплексу присуще наличие вторичной аменореи, тотального эстрогенного дефицита и гипергонадотропного гипогонадизма. Существуют небезосновательные опасения о влиянии ПНЯ на ожидаемую продолжительность жизни за счет пагубного действия эстрогенного дефицита на длину теломер. Многообещающими мерами по сохранению качества и ожидаемой продолжительности жизни у пациенток с ПНЯ являются определение длины теломер и инициация гормональной заместительной терапии.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности репликативного клеточного старения (длины теломер) и биохимических показателей у женщин с ПНЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с МНОЦ МГУ им. М.В.Ломоносова в период с 10.01.2021 г. по 01.08.2022 г.

В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 33 женщины с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе ПНЯ и 24 здоровые женщины репродуктивного возраста (18–49 лет). Пациенткам проведен лабораторный генетический (длина теломер лейкоцитов), биохимический анализы крови. Экстракция ДНК — набором Qiagen DNA blood mini kit (Германия). Оценка длины теломер лейкоцитов — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (алгоритм Flow-fish).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Женщины с ПНЯ вследствие эстрогенного дефицита имеют незначительно более низкую среднюю длину теломер (10,0 [7,9–10,7] кБ, чем здоровые пациентки репродуктивного возраста (10,8 [10,0–13,1] кБ, $p < 0,001$). Пациентки с ПНЯ вследствие эстрогенного дефицита имеют склонность к развитию нарушений углеводного обмена (предиабета) ($p < 0,043$) и повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ($p < 0,001$). Уровень ФСГ умеренно отрицательно ($r = -0,434$) коррелирует с длиной теломер лейкоцитов у женщин ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На фоне приема заместительной гормональной терапии у пациенток с ПНЯ в отличие от здоровых женщин репродуктивного возраста отмечаются снижение длины теломер и повышение риска развития нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременная недостаточность яичников; теломеры; биохимический анализ; ФСГ; сахарный диабет; предиабет.

REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL AGEING FEATURES AMONG FEMALES WITH PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY

© Robert K. Mikheev^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Ekaterina V. Loginova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

BACKGROUND: One of the most dangerous reproductive pathologies is primary ovarian insufficiency (POI). Except manifestation in the age <40 years old it leads to demographical losses, decrease of chances for healthy aging. POI can be characterized as summary of secondary amenorrhea, total estrogenic deficiency and hypergonadotropic hypogonadism. Hence, POI has probably harmful effect on telomere length. Telomere length determining and sex steroid replacement therapy may be promising and effective to prevent decrease of life quality/ longevity among females with POI.

AIM: To evaluate features of replicative (telomere length) and biochemical (metabolic syndrome) markers among females with primary ovarian insufficiency.

MATERIALS AND METHODS. Research has been provided in collaboration between Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health and Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Centre in the period since 10.01.2021 until 01.08.2022. Females with non-iatrogenic hypergonadotropic hypogonadism caused by primary ovarian insufficiency ($n=33$); healthy females of reproductive age (18–49 y.o.; $n=24$). Patients have undergone laboratory genetic (leucocyte telomere length), biochemical analyses. DNA extraction — with Qiagen DNA blood mini kit (Germany).



Leukocyte telomere length — with real-time polymerase chain reaction PCR (Flow-fish). Soft program IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows).

RESULTS. Females with POI due to estrogenic deficiency have slightly shorter mean telomere length (10,0 [7,9–10,7] kB, than healthy females of reproductive age (10,8 [10,0–13,1] kB, $p < 0,001$). Females with POI due to estrogenic deficiency have higher chances for development of carbohydrate metabolism disturbances (prediabetes) ($p < 0,043$), increasement of FSH level ($p < 0,001$). FSH level correlates moderately and negatively ($p = -0,434$) with leukocyte telomere length ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS. Female with POI and receiving sex steroid replacement therapy have decrease of telomere length and increase of chances for carbohydrate metabolism disturbances in opposite to healthy reproductive females.

KEYWORDS: primary ovarian insufficiency; telomeres; biochemical analysis; FSH; diabetes mellitus; prediabetes.

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из наиболее актуальных и наименее изученных проблем современной репродуктивной эндокринологии является лечебное диагностическое сопровождение пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. Отличительными особенностями данного симптомокомплекса являются вторичная аменорея, симптомы дефицита эстрогенов (вазомоторные проявления, генитоуринарный синдром) и гипергонадотропный гипогонадизм (повышение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов) с манифестацией до 40 лет у ранее репродуктивно-сохраненных женщин [1]. Лабораторная верификация данной нозологии основана на получении минимум дважды результатов уровня ФСГ > 25 МЕ/л с интервалом не менее 4–6 нед у пациенток с аменореей на протяжении не менее 4 мес [2]. Несмотря на 80-летнюю историю изучения данного синдрома, начало которой было положено Albright F. и соавт. (1942) [3], этиология и патогенез развития преждевременной недостаточности (ПНЯ) остаются до сих пор не изученными. Существует множество теорий, объясняющих преждевременное истощение фолликулярного аппарата яичников, ни одна из которых не признана исчерпывающей; примером тому являются генетическая (премутаия гена *FMR1* [1], мутации генов *BMP15*, *LHR*, *FSHR*, *GDF9*, *STAG3* [2], низкий уровень экспрессии *Tet1* [4]), аутоиммунная (антитела к 21-гидроксилазе, тиреопероксидазе, рецепторам тиреотропного гормона) [5] и инфекционная (эпидемический паротит, COVID-19) [6, 7] теории. Установлено, что сочетание генетической предрасположенности с экзогенными факторами (инфекционные агенты, стрессы, ионизирующее излучение) способно вызывать повреждение гонад с последующим замещением фолликулов соединительной тканью. Процесс апоптоза фолликулов лабораторно проявляется в виде снижения уровня антимюллерова гормона (АМГ) и эстрогенов с исходом в бесплодие и тотальный эстрогенный дефицит соответственно; последнее состояние даже при ранней (до 40 лет) манифестации за долго до вступления в пожилой возраст способствует развитию заболеваний, ассоциированных со старением (атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания) [8]. Общепринятой терапевтической мерой при развитии ПНЯ является заместительная терапия половыми стероидами (в частности, эстрадиолом) [8], которая путем воздействия на эстрогеновые рецепторы ER α и ER β [9] блокирует дегенеративные изменения старческого ге-

неза в различных органах и системах. Однако в свете современных представлений о так называемой теломерной теории старения большое внимание уделяется гипотезе о протективном влиянии эстрогенов на состояние «биологических часов» клетки — **теломер**.

Теломеры (от др.-греч. τέλος — конец + μέρος — часть) служат концевыми структурами ДНК, состоящими из tandemных повторов нуклеотидных последовательностей TTAGGG на 3'-конце в сочетании с ассоциированными белками-шелтеринами, в частности TPP1 [10]. В течение жизненного цикла клетки теломеры поддерживают стабильность ДНК за счет ревертазной активности **теломеразы** — фермента рибонуклеиновой природы, включающего в себя теломеразную обратную транскриптазу (hTERT), и некодирующей РНК (hTR) [11]. По данным L. Gaydos и соавт. (2020), эстрогены показали статистически значимое протективное влияние на теломеры как *in vitro*, так и *in vivo* [12], что подтверждается достижением более выраженной длины теломер к концу пубертата у женщин по сравнению с мужчинами (исходный показатель при рождении: $7,01 \pm 0,03$ kb против $6,87 \pm 0,04$ kb, наблюдение (мужчины): $6,79 \pm 0,03$ против $6,65 \pm 0,03$, $P = 0,005$) [13].

Авторы настоящего исследования выдвигают гипотезу, в рамках которой утверждается способность эстрогенов в составе заместительной терапии обеспечивать длину теломер либо превышающую, либо сопоставимую с аналогичным показателем у здоровых женщин репродуктивного возраста (15–49 лет).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности маркера репликативного клеточного старения (длина теломер) и биохимических показателей у женщин с ПНЯ на фоне заместительной терапии половыми стероидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с МНОЦ МГУ им. М.В.Ломоносова в период с 10.01.2021 г. по 01.08.2022 г.

Изучаемые популяции

В одномоментном сравнительном исследовании всего приняли участие 57 женщин, из них:

1. 33 женщины (< 40 лет) с ПНЯ на гормональной заместительной терапии (ГЗТ);
2. 24 здоровые женщины репродуктивного возраста (15–49 лет), не получающие ГЗТ.

Исследуемые популяции пациентов

I. Пациентки с установленным диагнозом «Преждевременная недостаточность яичников», получающие заместительную терапию половыми стероидами >5 лет (основная группа).

Критерии включения:

пациентки женского пола паспортного возраста <40 лет, находящиеся в состоянии аменореи длительностью не менее 5 лет; подтвержденный медицинской документацией факт получения ГЗТ в дозе эстрогенового компонента 2 мг в течение не менее 5 лет. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения.

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:
 - 1.1. после перенесенных хирургических вмешательств;
 - 1.2. после перенесенной химиотерапии;
 - 1.3. после перенесенной лучевой терапии;
 - 1.4. после комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
 - 2.1. генетическая патология репродуктивной системы (синдром Тернера, кариотип 45, XO/XY);
 - 2.2. эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
 - 2.3. нарушения функции щитовидной железы;
 - 2.4. наличие официально задокументированных психических расстройств;
 - 2.5. наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
 - 2.6. нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов);
 - 2.7. сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии).
3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы:
 - 3.1. беременность;
 - 3.2. период грудного вскармливания.

Способ формирования выборки — произвольный.

II. Здоровые женщины репродуктивного возраста без заболеваний репродуктивной системы, не получающие МГТ (контрольная группа).

Критерии включения:

пациентки женского пола паспортного возраста 20–49 лет с сохраненным менструальным циклом; уровень ФСГ в фолликулярную фазу — в пределах 2,0–11,6 МЕ/л, в лютеиновую фазу — в пределах 1,4–9,6 МЕ/л. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения.

1. Наличие физиологической менопаузы в анамнезе.
2. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:

- 2.1. после перенесенных хирургических вмешательств;
 - 2.2. после перенесенной химиотерапии;
 - 2.3. после перенесенной лучевой терапии;
 - 2.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
3. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
 - 3.1. генетическая патология репродуктивной системы (синдром Тернера, кариотип 45, XO/XY);
 - 3.2. наличие аутоиммунной менопаузы в анамнезе (в исходе первичной недостаточности яичников);
 - 3.3. эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперплазия эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
 - 3.4. нарушения функции щитовидной железы;
 - 3.5. наличие официально задокументированных психических расстройств;
 - 3.6. наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
 - 3.7. нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов);
 - 3.8. сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии));
 4. Другие физиологические состояния репродуктивной системы:
 - 4.1. беременность;
 - 4.2. период грудного вскармливания.

Способ формирования выборки — произвольный.

Описание вмешательства

Пациенткам проведены лабораторный генетический (длина теломер лейкоцитов), биохимический анализы.

Экстракция ДНК проведена набором Qiagen DNA blood mini kit (Германия).

Оценка длины теломер лейкоцитов — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (алгоритм Flow-fish).

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное сравнительное активное ретроспективное.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q^1 – Q^3). При нормальном распределении — средними значениями и стандартным отклонением. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. При нормальном распре-

делении использовался t-критерий Стьюдента. Анализ многопольных таблиц сопряженности выполнялся с помощью точного критерия Фишера. Корреляция между переменными была проверена с помощью корреляционного анализа по методу р Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (№11 от 22.07.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторные (биохимические и генетические) данные пациенток, получающих МГТ по поводу ПНЯ, представлены в табл. 1.

С целью более наглядного сопоставления длин теломер у исследуемой группы (ПНЯ, n=33) в качестве референсных показателей мы привели аналогичные показатели здоровых женщин репродуктивного возраста (контрольная группа, n=24). Медиана возраста в данной группе составила 36 [30,0–40,0] лет, ИМТ=22 [20,0–27,0] кг/м², ФСГ=5,85 [4,75–8,55] мМЕд/л, длина теломер **10,8 [10,0–13,1] кБ**.

Таблица 1. Данные пациенток с ПНЯ и без репродуктивной патологии

Параметр	Группа 1 С ПНЯ и МГТ (n=33)	Группа 2 Без ПНЯ и МГТ (n=24)	p
Возраст, лет [#]	33,7±7,2	34,2±2,7	< 0,001*
Возраст, лет ^{##}	35,5 [28,0–39,0]	36 [30,0–40,0]	< 0,001*
ИМТ, кг/м ² [#]	23,5±4,3	25,2±6,0	0,5
ИМТ, кг/м ² ^{##}	21,8 [19,9–27,8]	22 [20,0–27,0]	0,5
Предиабет, %	3,8	0,0	0,043*
Гипотиреоз, %	15,4	19,2	0,8
Альбумин, г/л [#]	44,4±2,5	44,7 ± 2,3	0,009*
Креатинин, мкмоль/л ^{##}	69,7 [63,7–75,9]	67,3 [63,6–72,2]	< 0,001*
Мочевина, ммоль/л ^{##}	6,3 [5,0–7,4]	5,5 [5,0–6,8]	0,08
Билирубин общий, ммоль/л ^{##}	10,0 [8,2–14,6]	9,5 [7,8–14,8]	0,2
Билирубин прямой, ммоль/л ^{##}	3,9 [3,4–5,6]	3,9 [2,6–5,2]	0,8
Глюкоза натощак, ммоль/л [#]	4,9±0,7	4,8 ± 0,6	0,6
ТГ, ммоль/л ^{##}	0,78 [0,59–0,98]	0,82 [0,64–1,00]	0,003*
ХС ЛПВП, ммоль/л ^{##}	1,8 [1,6–2,1]	1,8 [1,6–2,5]	0,006*
ОХС, ммоль/л ^{##}	4,58 [4,16–5,02]	4,86 [4,55–5,25]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л ^{##}	2,6 [2,1–3,0]	2,7 [2,1–3,0]	0,1
Кальций общий, ммоль/л ^{##}	2,31 [2,27–2,36]	2,30 [2,27–2,36]	0,7
Кальций ионизированный, ммоль/л ^{##}	1,08 [1,05–1,11]	1,08 [1,05–1,12]	0,7
Фосфор, ммоль/л ^{##}	1,17 [0,97–1,29]	1,17 [1,10–1,31]	< 0,001*
АЛТ, Ед/л ^{##}	12,00 [10,00–15,00]	14,00 [10,00–18,00]	< 0,001*
АСТ, Ед/л ^{##}	16,00 [14,00–19,00]	17,00 [15,75–19,00]	< 0,001*
ГГТ, Ед/л ^{##}	16,0 [14,00–20,00]	16,00 [13,75–20,00]	< 0,001*
25(ОН)вит. D, нг/мл ^{##}	30,80 [23,30–41,90]	27,55 [22,18–35,50]	< 0,001*
Натрий, ммоль/л [#]	138,1 ± 3,0	138,1 ± 2,7	0,9
Калий, ммоль/л ^{##}	4,6 [4,0–5,0]	4,4 [4,1–5,1]	0,007*
Хлориды, ммоль/л [#]	105,0 [102,0–106,0]	105,0 [103,0–106,0]	0,1
ФСГ, мМЕд/л ^{##}	92,00 [91,00–95,00]	5,85 [4,75–8,55]	< 0,001*
ТТГ, мЕд/л ^{##}	2,1 [1,4–3,6]	1,9 [1,4–2,9]	0,9
HbA _{1c} , % [#]	5,4 ± 0,4	5,4 ± 0,4	0,4
Длина теломер (кБ) ^{##}	10,0 [7,9–10,7]	10,8 [10,0–13,1]	< 0,001*

Данные представлены в виде средних и стандартного отклонения (#) и/или медианы и интерквартильного размаха (##), а также относительных частот (%).

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

Алгоритм расчета данных — см. раздел «Статистический анализ».

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ФСГ и длины теломер

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФСГ — длина теломер	-0,434	Умеренная	< 0,001

Все пациентки с ПНЯ ($n=24$) с момента установления данного диагноза находились на ГЗТ, средний срок приема составил 5,5 [5,0–7,0] года.

Было установлена статистически достоверная умеренная обратная корреляционная связь ($\rho=-0,434$) между уровнем ФСГ и длиной теломер ($p<0,001$) (см. табл. 2), что математически подтверждает отрицательное влияние гипергонадотропного гипогонадизма на репликативный потенциал клетки. У пациенток с ПНЯ по сравнению с основной группой по данным биохимического анализа крови отмечается статистически значимая склонность к развитию нарушений углеводного обмена (в частности, предиабета) ($p<0,043$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что показательного улучшения репликативных (длина теломер) и биохимических маркеров у пациенток с ПНЯ на фоне заместительной терапии эстрадиолом не наблюдалось, обращает на себя внимание арифметически малая разница (вплоть до равенства) между статистически достоверными показателями как длины теломер (см. рисунок 1), так и биохимическими показателями (креатинин, фосфор, АЛТ, АСТ, ГГТ, калий) между основной и контрольной группами (см. табл. 1). Данный артефакт объясняется малым объемом выборки и ее неоднородностью ($n=33+24=57$). Не ис-

ключено, что в будущем для определения влияния половых стероидов на длину теломер необходим подбор пациенток с более длительной экспозицией эстрадиола, например, от 7 лет и более.

Репрезентативность выборок

В оригинальном исследовании задействован относительно малый и неоднородный объем выборки контрольной и основной групп пациенток, что объясняется относительно редкой встречаемостью гипергонадотропного гипогонадизма аутоиммунного характера (ПНЯ) в общей популяции. Кроме того, на итоговый объем выборки серьезным образом повлияли финансово-техническая ограниченность исследования, принцип строгого соблюдения критериев включения и исключения (по данным анамнеза и катамнеза) во избежание искажения конечных результатов.

Сопоставление с другими публикациями

Так как ПНЯ характеризуется угрожающей тенденцией к особо стремительному развитию эстрогенного дефицита и фенотипа эстроген-дефицитной коморбидности, существует обоснованное мнение о необходимости назначения более высоких дозы эстрогенов (в отличие от пациенток в физиологической постменопаузе) для молодых больных, с поправкой на плохую переносимость (масталгия или мигрени) и патологические Эхо-признаки состояния эндометрия [2]; в этом случае должна быть произведена коррекция дозировки препарата в соответствии с индивидуальными потребностями и рисками. По мнению таких авторов, как Rana N. и соавт. [14], предпочтителен прием эстрадиола гемигидрата или эстрадиола валерата, так как они имеют более благоприятный защитный эффект на костную систему по сравнению с этинилэстрадиолом, входящим в состав комбинированных препаратов [14, 15]. Для профилактики гиперплазии эндометрия у женщин, не подвергшихся гистерэктомии, эффективно использование микронизированного прогестерона или дидрогестерона [15]. Таким образом, не исключены усовершенствование и поиск других режимов заместительной терапии половыми стероидами для женщин с ПНЯ, обладающими как геро- (длина теломер), так и органотекторными свойствами.

Клиническая значимость результатов

До последнего времени ПНЯ считалась необратимым состоянием, при котором шансы женщины как на осуществление репродуктивной функции, так и на здоровое долголетие считались практически равными нулю. Благодаря мультидисциплинарным изысканиям акушеров-гинекологов, эндокринологов в тактику ведения таких пациенток удалось внедрить заместительную терапию половыми стероидами — не только симптоматически, но и патогенетически обоснованный метод лечения.

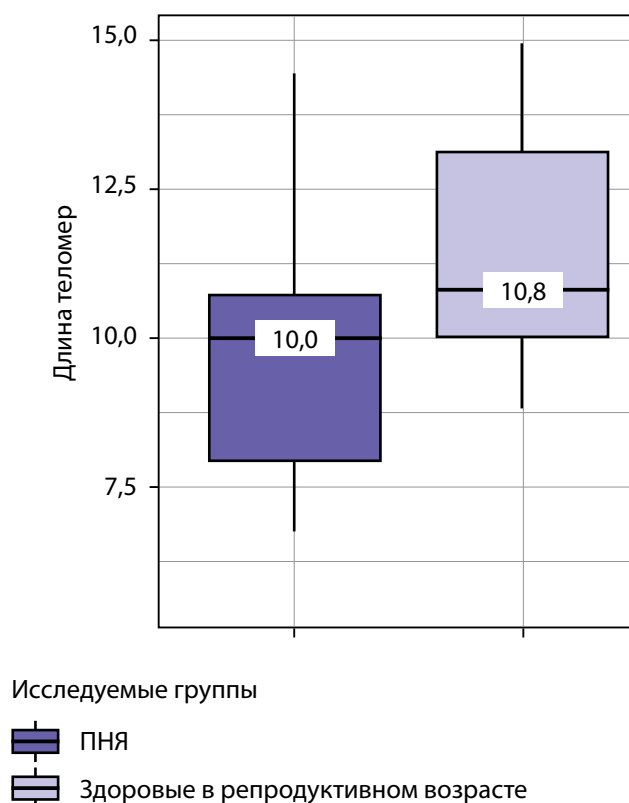


Рисунок 1. Анализ длины теломер в исследуемых группах.

Поскольку ПНЯ сочетается с другими серьезными эндокринопатиями в составе аутоиммунного полигланулярного синдрома (1, 2 и 4 типов), то определение длины теломер само по себе является многообещающим методом скрининга, с целью определения персонализированной тактики диагностики и лечения.

Ограничения исследования

Главными факторами, ограничивающими масштаб и внешнюю валидность данного исследования, являлись относительная узость и неоднородность выборки, что объясняется высокой финансово-технической емкостью технологий определения длины теломер, доступных на настоящий момент специалистам в Российской Федерации.

Направления дальнейших исследований

В качестве показательного, статистически значимого пути получения биоматериала мы предполагаем в будущем проведение слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований с проведением биопсии (пункции) яичников для последующего определения длины теломер до и после многолетнего приема МГТ. Осуществление такого рода дизайна на практике пока остается затруднительным с этической и финансово-технической точки зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования являются показательными, но в то же время сами по себе не исчерпывающими. Окончательное решение вопроса о влиянии заместительной терапии половыми стероидами на длину теломер у женщин в рамках концепции «здорового долголетия» будет достигнуто при условии проведения многолетних двухмоментных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований с применением различных модификаций и дозировок эстрадиола.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводится в рамках Государственного задания: «Влияние эпигенетических факторов на течение менопаузы у женщин с эндокринопатиями аутоиммунного генеза в рамках формирования модели “здорового старения”», регистрационный номер АААА-121030100033-4.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Piedade KC, Spencer H, Persani L, Nelson LM. Optimizing fertility in primary ovarian insufficiency: case report and literature review. *Front Genet.* 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.676262>
- Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Ахматова Р.Р., и др. Преждевременная недостаточность яичников: от основ патогенеза к перспективам в лечении // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — №5 — С. 100-107. [Andreeva EN, Absatarova YuS, Akhmatova RR, et al. Primary ovarian insufficiency: from basis of pathogenesis to treatment perspectives. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(5):100-107. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-100-107>
- Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am J Med Sci.* 1942;204(5):625-648. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-19421000-00001>
- Liu L, Wang H, Xu G, Liu L. Tet1 deficiency leads to premature ovarian failure. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9(5):625-648. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.644135>
- Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2594. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>
- Shahabi P, Asadzadeh S, Bannazadeh Baghi H, Sadeghzadeh Oskouei B. Pregnancy after mumps: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):379. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2271-9>
- Wilkins J, Al-Inizi S. Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154(1):179-180. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13719>
- Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101561. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101561>
- Gurrall R, Kilanowski-Doroh IM, Hutson DD, et al. Alterations in the estrogen receptor profile of cardiovascular tissues during aging. *Geroscience.* 2021;43(1):433-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00331-3>
- Liu B, He Y, Wang Y, et al. Structure of active human telomerase with telomere shelterin protein TPP1. *Nature.* 2022;604(7906):578-583. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04582-8>
- Roake CM, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):384-397. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z>
- Gaydos L, Mitchell C, Notterman D, et al. Demographic and developmental patterns in telomere length across adolescence. *Biodemography Soc Biol.* 2020;66(3-4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1080/19485565.2021.1983758>
- Turner K, Vasu V, Griffin D. Telomere biology and human phenotype. *Cells.* 2019;8(1):73. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8010073>
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426-446. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
- Turner K, Vasu V, Griffin D. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-937. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>

Рукопись получена: 08.02.2023. Одобрена к публикации: 29.03.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>, e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; SPIN-код: 2220-9464;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>, e-mail: korsil2008@yandex.ru

Логинова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Loginova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>; SPIN-код: 2818-8941; e-mail: katya.loginova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Логинова Е.В. Репликативные и биохимические аспекты старения у женщин с преждевременной недостаточностью яичников // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13253>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Loginova EV. Replicative and biochemical ageing features among females with primary ovarian insufficiency. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13253>

