

TOM 69 N°5 2023
2023 VOL. 69 ISS. 5

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:

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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 69, №5

Сентябрь-Октябрь

2023

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 20.09.2023 г.
Подписано в печать 30.10.2023 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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., академик РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик 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., академик 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., академик РАН (Москва, РФ)
УГРЮМОВ М.В., академик РАН (Москва, РФ)
ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)
ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)
ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)
NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

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

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	0.6
	SJR 2021	0.135
	SNIP 2021	0.365

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: <https://probl-endojournals.ru/>
Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

PRINTING HOUSE

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

SUBSCRIPTION

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

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:
ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors
WAME – World association of medical editors
COPE – Committee on publication ethics
ORI – The office of research integrity
CSE – Council of science editors
EASE – European Association of Science Editors
See journal's code of conduct:
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

Problems of Endocrinology

Vol. 69 Issue 5

September-October

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/>

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	CLINICAL ENDOCRINOLOGY
<p>Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, А.П. Милутина, Р.Х. Салимханов, Е.А. Абойшева, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, А.Р. Елфимова, Е.В. Ковалева, С.В. Попов, Г.А. Мельниченко</p> <p>ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ MEN1 НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ</p>	<p>Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Miliutina A.P., Salimkhanov R.K., Aboishava L.A., Bibik E.E., Gorbacheva A.M., Elfimova A.R., Kovaleva E.V., Popov S.V., Melnichenko G.A.</p> <p>PREDICTING THE PRESENCE OF MEN1 GENE MUTATION BASED ON THE CLINICAL PHENOTYPE OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM</p>
<p>М.С. Шеремета, Е.Г. Бессмертная, А.Р. Елфимова, Д.М. Бабаева, И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко</p> <p>КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПОСЛЕ РАДИОИОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА</p>	<p>Sheremeta M.S., Bessmertnaya E.G., Elfimova A.R., Babaeva D.M., Belovalova I.M., Sviridenko N.Y.</p> <p>CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF GRAVES' ORBITOPATHY AFTER RADIOIODINE THERAPY OF GRAVES' DISEASE</p>
<p>С.А. Гронская, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко, Т.А. Дубовицкая, Е.О. Мамедова, С.С. Родионова, Ю.В. Буклемишев, Е.А. Пигарова, М.В. Дегтярев, Д.М. Бабаева, В.П. Владимиров, Н.В. Тарбаева, С.С. Серженко, А.Ю. Григорьев, Л.К. Дзеранова, В.Ю. Карпенко, А.Л. Карасев, Р.Н. Федотов, И.Н. Ульянова, Н.В. Торопцова, О.М. Лесняк, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов</p> <p>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФОСФАТУРИЧЕСКИХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ, СЕКРЕТИРУЮЩИХ ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23: РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ 40 СЛУЧАЕВ</p>	<p>Gronskaya S.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Dubovitskaya T.A., Mamedova E.O., Rodionova S.S., Buklemishev Y.V., Pigarova E.A., Degtyarev M.V., Babaeva D.M., Vladimirova V.P., Tarbaeva N.V., Serzhenko S.S., Grigoriev A.Y., Dzeranova L.K., Karpenko V.Y., Karasev A.L., Fedotov R.N., Uliyanova I.N., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M., Mokrysheva N.G., Dedov I.I.</p> <p>CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FGF23 SECRETING TUMORS: SERIES OF 40 CLINICAL CASES</p>
<p>Ш.Ш. Шихмагомедов, Д.В. Реброва, Л.М. Краснов, Е.А. Фёдоров, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, И.В. Слепцов, Е.А. Згода</p> <p>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМ</p>	<p>Shikmagomedov S.S., Rebrova D.V., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Chinchuk I.K., Chernikov R.A., Rusakov V.F., Slepstov I.V., Zgoda E.A.</p> <p>SURGICAL TREATMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA</p>
<p>Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсарова, А.С. Одарченко, О.Н. Оплетаева</p> <p>МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</p>	<p>Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Y.S. Absatarova, Odarchenko A.S., Opletaeva O.N.</p> <p>MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF AGEING: MODERN KNOWLEDGE (LITERATURE REVIEW)</p>
<p>Д.В. Реброва, С.И. Григорова, Н.В. Ворохобина, Е.А. Згода, К.Ю. Новокшонов, С.Г. Фефанова, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов, Е.А. Федоров, И.К. Чинчук, Ш.Ш. Шихмагомедов, А.А. Пушкарук, Р.А. Черников, И.В. Слепцов</p> <p>РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КОРТИКОТРОПИН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА</p>	<p>Rebrova D.V., Grigорова S.I., Vorokhobina N.V., Zgoda E.A., Novokshonov K.Y., Feofanova S.G., Rusakov V.F., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Chinchuk I.K., Shikmagomedov S.S., Pushkaruk A.A., Chernikov R.A., Slepstov I.V.</p> <p>CORTICOTROPIN-PRODUCING PHEOCHROMOCYTOMA IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1</p>
<p>Л.И. Астафьева, И.Н. Бадмаева, И.С. Клочкова, Ю.Г. Сиднева, О.И. Шарипов, О.А. Гаджиева, Б.А. Баширян, П.Л. Калинин, А.Ю. Лубнин, А.Н. Коновалов</p> <p>СИНДРОМ ПЕРЕУСТАНОВКИ ОСМОСТАТА — КОГДА ГИПОНАТРИЕМИЯ СТАНОВИТСЯ «НОРМОЙ»: АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ</p>	<p>Astafyeva L.I., Badmaeva I.N., Klochkova I.S., Sidneva Y.G., Sharipov O.I., Gadjeva O.A., Bashiryani B.A., Kalinin P.L., Lubnin A.Y., Kononov A.N.</p> <p>RESET OSMOSTAT SYNDROME — WHEN HYPONATREMIA BECOME «A NORMAL»: DIAGNOSTICS, CASE REPORT</p>
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES	
<p>А.Н. Ишмуратова, М.А. Абрамов, К.О. Кузнецов, М.В. Иванюта, З.Ф. Шакирова, А.И. Китапова, М.Д. Усмонов, Л.М. Черноусова, Л.И. Валеева, А.Ю. Кузнецова, А.С. Баисламов, А.Р. Шайхетдинова, А.А. Миргалиев, С.Т. Орозбердиев, К.И. Якупова</p> <p>РОЛЬ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР</p>	<p>Ishmuratova A.N., Abramov M.A., Kuznetsov K.O., Ivanyuta M.V., Shakirova Z.F., Kitapova A.I., Usmonov M.D. Chernousova L.M., Valeeva L.I., Kuznetsova A.Y., Baislamov A.S., Shaihetdinova A.R., Mirgaliev A.A., Orozberdiev S.T., Yakupova K.I.</p> <p>THE ROLE OF ANTIDIABETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW</p>
<p>И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова</p> <p>ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛАСТЕРАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ</p>	<p>Bondar I.A., Shabelnikova O.Y.</p> <p>CLINICAL FEATURES AND COMPLICATION RATES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS CLUSTERS ON FIVE VARIABLES: GLYCATED HEMOGLOBIN, AGE AT DIAGNOSIS, BODY MASS INDEX, HOMA-IR, HOMA-B</p>
<p>Л.Т. Ералиева, А.М. Исаева</p> <p>СВЯЗЬ МЕЖДУ ИСХОДОМ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗРАСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ</p>	<p>Yeraliyeva L.T., Issayeva A.M.</p> <p>ASSOCIATION BETWEEN TREATMENT OUTCOME AND AGE IN TUBERCULOSIS AND DIABETES PATIENTS: A POPULATION ANALYSIS</p>
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
<p>Е.М. Орешкина, Н.В. Болотова, Т.Е. Пылаев, А.П. Аверьянов, Н.Ю. Райгородская</p> <p>ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ КРИПТОРХИЗМА</p>	<p>Oreshkina E.M., Bolotova N.V., Pylaev T.E., Averyanov A.P., Raygorodskaya N.Y.</p> <p>HORMONAL AND GENETIC CAUSES OF CRYPTORCHIDISM</p>
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
<p>Ю.С. Абсарова, Ю.С. Евсеева, Е.Н. Андреева</p> <p>НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</p>	<p>Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N.</p> <p>NEUROENDOCRINE FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (LITERATURE REVIEW)</p>
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ CLINICAL GUIDELINES	
<p>Е.В. Шляхто, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Дедов, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков, Я.А. Орлова, Е.Н. Андреева, С.В. Юреньева, И.С. Явелов, М.И. Ярмолинская, С.В. Виллевальде, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, Е.А. Илюхин, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, А.А. Сметник, Н.И. Тапильская</p> <p>РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ</p> <p>Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ</p>	<p>Shlyakhto E.V., Sukhikh G.T., Serov V.N., Dedov I.I., Arutyunov G.P., Suchkov I.A., Orlova Y.A., Andreeva E.N., Yurenova S.V., Yavelov I.S., Yarmolinskaya M.I., Villevalde S.V., Grigoryan O.R., Dudinskaya E.N., Ilyukhin E.A., Koziovala N.A., Sergienko I.V., Smetnik A.A., Tapil'skaya N.I.</p> <p>RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONAL HORMONES THERAPY FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES.</p> <p>Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia</p>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *MEN1* НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ



© Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, А.П. Милютина, Р.Х. Салимханов*, Е.А. Абойшева, Е.Е. Бибик, А.М. Горбачева, А.Р. Елфимова, Е.В. Ковалева, С.В. Попов, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Своевременное направление пациента на генетическое исследование с целью исключения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), ассоциированного с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), — важный фактор, определяющий тактику лечения и прогноз. В условиях ограниченной доступности генетических исследований поиск клинических маркеров, указывающих на наличие мутаций в гене *MEN1*, остается актуальной задачей.

ЦЕЛЬ. Определить диагностическую ценность особенностей клинического течения ПГПТ у молодых пациентов в прогнозировании наличия мутации в гене *MEN1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено одноцентровое одномоментное исследование с включением 273 пациентов с ПГПТ за период 2015–2022 гг. В соответствии с результатами генетического и лабораторно-инструментального исследования выделены 3 группы пациентов: с наличием мутаций в гене *MEN1* (МЭН+, n=71), с отсутствием мутаций — с изолированным спорадическим ПГПТ (МЭН-, n=158) и с ПГПТ и сопутствующими образованиями эндокринных желез — фенокопии (ФК) МЭН-1 (ФК, n=32). Отдельно выделены подгруппы пациентов моложе 40 лет. Проведен сравнительный анализ независимых групп и подгрупп, с использованием метода логистической регрессии построена математическая модель прогнозирования вероятности наличия мутации в гене *MEN1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты групп МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по полу, возрасту манифестации, значениям показателей кальций-фосфорного обмена, а также осложнениям ПГПТ. В группе ФК ПГПТ манифестировал позже по сравнению другими группами ($p < 0,001$ для всех), отмечались более низкие значения общего кальция и тенденция к более низким концентрациям интактного паратгормона. В группе МЭН+ по сравнению с МЭН- и ФК статистически значимо чаще выявлялись полигландулярное поражение околощитовидных желез, рецидивы ПГПТ, отягощенный семейный анамнез. В группах ФК и МЭН-, согласно результатам гистологического исследования, преобладали аденомы (92 и 94%), в то время как в группе МЭН+ — гиперплазированные околощитовидные железы (49%). В группе ФК не было пациентов с тремя «классическими» компонентами синдрома МЭН-1, клиническое течение ПГПТ было сходно с таковым в группе МЭН-. Различия сохранялись для выделенных подгрупп пациентов моложе 40 лет, что легло в основу построения математической модели. Уравнение логистической регрессии для предсказания вероятности наличия мутации в гене *MEN1* включило восемь предикторов, диагностическая чувствительность модели составила 96%, специфичность — 98%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании проведенного анализа выделены восемь предикторов наследственного характера ПГПТ в рамках синдрома МЭН-1. Разработана математическая модель для прогнозирования у пациента мутации в гене *MEN1*, продемонстрировавшая высокую классификационную способность на обучающей выборке. Дальнейшее совершенствование модели будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ПГПТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; молекулярно-генетическое исследование; математическая модель.

PREDICTING THE PRESENCE OF *MEN1* GENE MUTATION BASED ON THE CLINICAL PHENOTYPE OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTHYROIDISM

© Natalia G. Mokrysheva, Anna K. Eremkina, Anastasia P. Miliutina, Rustam Kh. Salimkhanov*, Lizaveta A. Aboishava, Ekaterina E. Bibik, Anna M. Gorbacheva, Alina R. Elfimova, Elena V. Kovaleva, Sergey V. Popov, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Timely referral of patients for genetic testing to rule out *MEN1*-associated primary PHPT is important factor in determining treatment strategy and prognosis. In the context of the limited availability of genetic testing, the search for clinical markers indicative of *MEN1* gene mutations remains an extremely relevant task.

AIM: To determine the diagnostic value of clinical features of primary PHPT in young patients for predicting the presence of *MEN1* gene mutations.



MATERIALS AND METHODS: A single-center, prospective study was conducted at the Endocrinology Research Centre, involving 273 patients with PHPT in the period 2015–2022. Based on the results of genetic and laboratory tests, patients were divided into three groups: those with *MEN1* gene mutations (MEN+ group, n=71), those without *MEN1* gene mutations — isolated sporadic PHPT (MEN- group, n=158), and patients with PHPT and associated endocrine gland disorders — MEN-1 syndrome phenocopies (PHEN group, n=32). Subgroups of patients younger than 40 years of age were also identified. Comparative analysis was performed among the independent groups and subgroups, and logistic regression analysis was used to develop a mathematical model for predicting the probability of the presence of *MEN1* gene mutation.

RESULTS: Patients in the MEN+ and MEN- groups were comparable by gender and age at manifestation, as well as calcium-phosphorus metabolism parameters and PHPT complications. In the PHEN group, PHPT manifested at older age compared to the other groups ($p < 0.001$ for all), with lower total calcium levels and a trend toward lower iPTH concentrations. The MEN+ group had a significantly higher frequency of multiglandular parathyroid (PG) involvement, PHPT recurrence, and positive family history compared to the MEN- and PHEN groups. Histologically, adenomas predominated in the PHEN and MEN- groups (92% and 94%, respectively), whereas hyperplasia of PGs were more common in the MEN+ group (49%). None of the PHEN patients had all three «classic» components of the MEN-1 syndrome, and the clinical course of PHPT was similar to that of the MEN- group. These differences were also observed in the subgroups of patients younger than 40 years, which formed the basis for the development of a mathematical model. The logistic regression equation for predicting the probability of the presence of the *MEN1* gene mutation included eight predictors, with a diagnostic sensitivity of 96% and specificity of 98%.

CONCLUSION: Based on the analysis performed, eight hereditary predictors of PHPT within the MEN-1 syndrome were identified. A mathematical model was developed to predict the presence of the *MEN1* gene mutation in patients, which demonstrated high classification performance on the training dataset. Further refinement of the model will help improve the quality of medical care for patients with PHPT.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; molecular genetic study; mathematical model/

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при высоконормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. ПГПТ наиболее часто имеет спорадический характер, однако примерно в 5% случаев обусловлен наследственным заболеванием, наиболее часто — синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) [2].

МЭН-1 — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающееся вследствие мутации в гене менина (*MEN1*). «Классическими» компонентами МЭН-1 являются образования ОЩЖ, аденогипофиза и дуодено-панкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) [3]. В соответствии с европейскими клиническими рекомендациями диагноз МЭН-1 устанавливается согласно следующим критериям: клиническим — при наличии 2 и более МЭН-ассоциированных образований (опухолей ОЩЖ, НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аденомы гипофиза); семейным — у пациентов, имеющих одно МЭН-ассоциированное образование и родственника первой линии родства с установленной мутацией в гене *MEN1*; генетическим — при наличии гетерозиготной мутации в гене *MEN1* [4].

ПГПТ зачастую становится первым проявлением МЭН-1 и развивается до присоединения других компонентов синдрома, что определяет высокую значимость своевременной диагностики именно МЭН-1-ассоциированного ПГПТ. Для него характерны определенные клинические особенности: более молодой возраст манифестации; полигландулярный характер поражения ОЩЖ с возможным метакронным развитием образований. Имеются данные о том, что для пациентов с МЭН-1 характерно более мягкое течение заболевания, в том числе — более низкие уровни интактного паратгормона (iПТГ) и кальция крови [5–7]. В литературе описаны

также отличия в развитии костных осложнений у пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ. Так, на момент постановки диагноза при МЭН-1 синдроме показатели минеральной плотности костей (МПК), как правило, ниже по сравнению со спорадической формой заболевания. Причины этих различий пока не установлены [8]. Необходимо отметить, что в большинстве проведенных исследований, сравнивающих клинические характеристики спорадического и МЭН-1-ассоциированного ПГПТ, группы не были сопоставимы по полу и возрасту, что потенциально искажало результаты сравнения.

Несмотря на имеющиеся клинические критерии постановки диагноза синдрома МЭН-1, самым надежным вариантом диагностики в настоящее время остается генетическое исследование. И прежде всего это связано с наличием фенокопий, то есть клинического фенотипа синдрома при отсутствии мутации в гене *MEN1*. Наиболее часто при фенокопиях МЭН-1 обнаруживаются аденомы гипофиза (с преобладанием СТГ-продуцирующих) и опухоли ОЩЖ. Причина сочетания нескольких МЭН-1-ассоциированных образований в этом случае остается неизвестной, однако в качестве возможных причин рассматриваются мутации в других генах (например, *CDKN1B*), эпигенетические изменения, не исключаются ложноотрицательные результаты генетического исследования [9] Показано, что при фенокопиях возраст манифестации компонентов МЭН-1, как правило, старше, а проявление всех трех классических компонентов синдрома наблюдается крайне редко [10, 11]. В связи с этим актуальным остается вопрос об оптимальной тактике ведения таких пациентов (в частности, необходимости регулярного скрининга, рекомендуемого пациентам с генетически подтвержденным МЭН-1).

Таким образом, основная роль в постановке диагноза принадлежит врачу-клиницисту, который должен своевременно заподозрить МЭН-1 и обеспечить правильную тактику обследования, лечения и динамического наблюдения пациента. В условиях ограниченной

доступности генетического исследования особую важность приобретает поиск клинических маркеров, позволяющих с высокой долей вероятности прогнозировать наличие мутаций в гене *MEN1*. Это позволит более персонализированно направлять на генетическое исследование, тем самым снизить финансовую нагрузку на пациента (и потенциально — на систему здравоохранения) и при этом своевременно поставить правильный диагноз.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с этим целью нашего исследования стала оценка диагностической ценности клинических особенностей течения ПГПТ у молодых пациентов для прогнозирования наличия мутации в гене *MEN1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели, в период с 01.10.2015 г. по 01.07.2022 г. на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — НМИЦ эндокринологии) было проведено одноцентровое одномоментное исследование. Дизайн представлен на рисунке 1.

250 пациентам было проведено генетическое исследование в НМИЦ эндокринологии, 11 пациентам из группы МЭН+ оно выполнялось в сторонней организации. В НМИЦ эндокринологии был выполнен анализ таргет-

ной генетической панели, включающей кодирующие регионы 378 генов, связанных с эндокринопатиями (в том числе *MEN1*, *CASR*, *CDC73*, *RET*, *CDKN1B*). Массивное параллельное секвенирование проводилось на платформе Illumina NextSeq 550 (Illumina, США); секвенирование по Сэнгеру осуществлялось с использованием генетического анализатора AB3500 (Thermo Fisher Scientific, США). В группе МЭН+ были получены результаты сэнгеровского секвенирования 51 пациента (секвенирование только гена *MEN1*), 9 пациентам был выполнен NGS-анализ кастомной панели 378 генов, связанных с эндокринопатиями. В группе МЭН- 103 пациентам было выполнено сэнгеровское секвенирование только гена *MEN1*, 55 пациентам — NGS-исследование панели генов. В группе ФК 15 пациентам было проведено сэнгеровское секвенирование только гена *MEN1*, 17 пациентам — NGS-исследование панели генов. Основаниями для назначения генетического исследования являлись подтвержденный ПГПТ у пациентов моложе 40 лет, и/или сочетание с другими компонентами синдрома МЭН-1, и/или рецидив ПГПТ, и/или наличие кровных родственников с синдромом МЭН-1 [4]

Все пациенты, включенные в представленное исследование, проходили либо амбулаторное, либо стационарное обследование и лечение в «НМИЦ эндокринологии», однако у части лабораторные и инструментальные обследования на момент манифестации ПГПТ могли быть пройдены в других медицинских учреждениях, а в карту

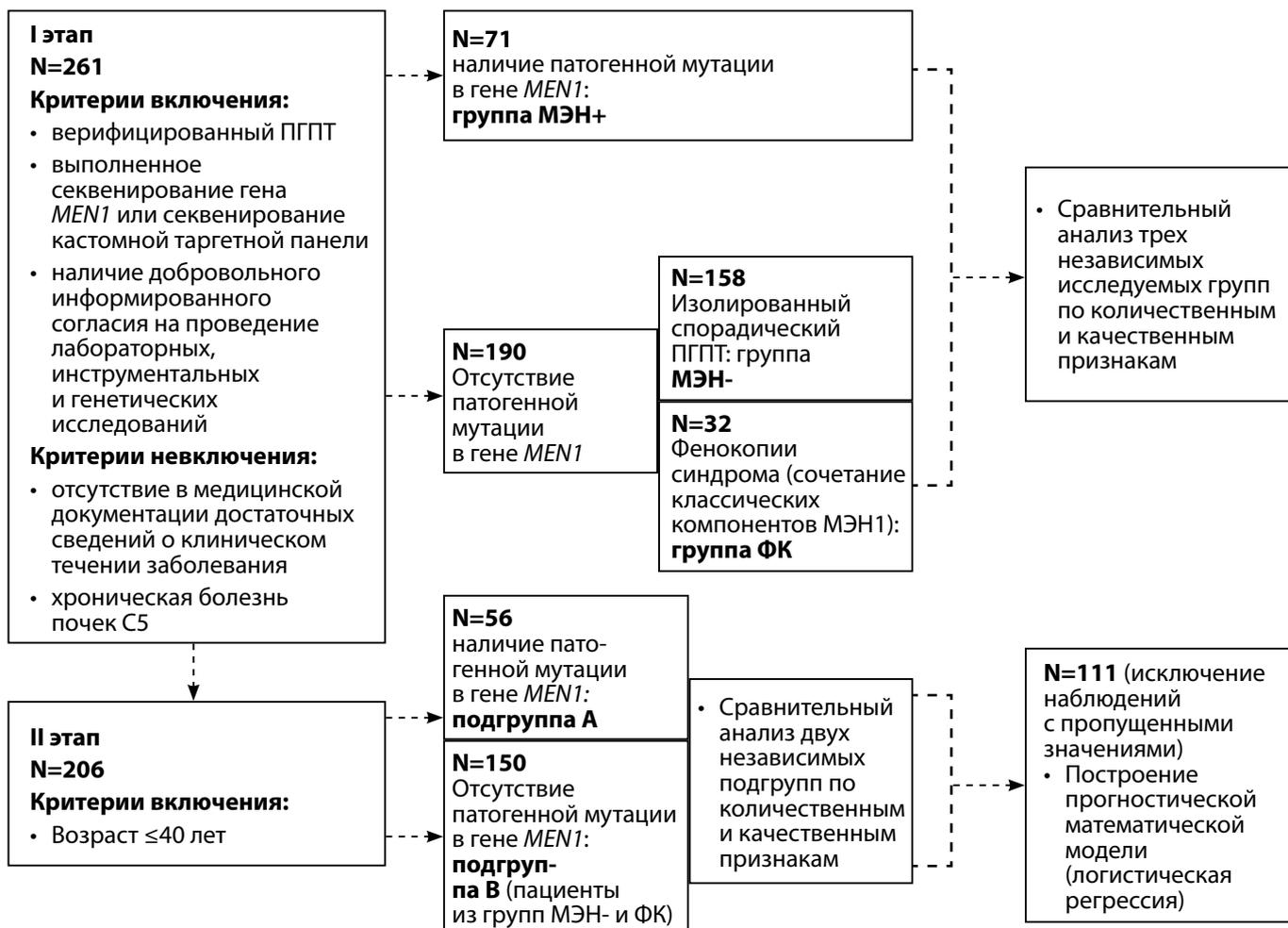


Рисунок 1. Дизайн исследования..

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

	МЭН+ Группа 1		МЭН- Группа 2		ФК Группа 3		p	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	N	Me [Q1; Q3] /n (%)		
Манифестация ПГПТ, лет	71	30 [25; 39]	158	33 [29; 37]	32	49 [37; 55]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,210 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Женщины	71	49 (69%)	158	121 (76,6%)	32	29 (90,6%)	0,052 ²	p ₁₋₂ =0,888 p ₁₋₃ =0,082 p ₂₋₃ =0,331
Мужчины	71	22 (31%)	158	37 (23,4%)	32	3 (9,4%)		
Аденома гипофиза в анамнезе	66	29 (43,9%)	158	0 (0%)	32	26 (79%)	<0,001 ²	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,024 p ₂₋₃ <0,001
НЭО ЖКТ в анамнезе	65	31 (47,7%)	158	0 (0%)	32	3 (9,4%)	<0,001 ²	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,026
Отягощенная наследственность	65	48 (67,6%)	158	0 (0%)	32	0 (0%)	<0,001 ²	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ -

¹Критерий Краскела–Уоллиса.²Критерий Фишера.Поправка Бонферрони P₀=0,05/23=0,002.

внесены лишь их результаты. При анализе истории болезни пациентов учитывались следующие параметры: наследственный анамнез, считавшийся осложненным при наличии у родственников компонентов МЭН-1 синдрома и/или верифицированной мутации в гене *MEN1*; показатели минерального обмена (уровень иПТТ, кальция (Ca) общий и ионизированный, альбумин, фосфор сыворотки крови, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и суточная кальциурия на момент манифестации заболевания до проведения хирургического лечения ПГПТ, а также Ca общий, иПТТ в первые сутки после паратиреоидэктомии); результаты топической диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), сцинтиграфия ОЩЖ с ОФЭКТ/КТ, компьютерная томография (КТ) ОЩЖ с контрастированием в различных комбинациях); расхождения результатов топической диагностики с интраоперационной визуализацией; наличие костных и почечных осложнений заболевания, наличие другой МЭН-1-ассоциированной эндокринной патологии. Низкоэнергетические переломы бедренных и плечевых костей, поясничных и грудных позвонков определялись по данным рентгенографии; оценка МПК проводилась по результатам рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и лучевой кости. Наличие осложнений со стороны почек (нефрокальциноза/нефролитиаза) устанавливалось по данным УЗИ либо КТ почек, а также по уровню СКФ (с учетом возраста и расчетной СКФ (СКД-EPI 2009)). Учитывались исходы хирургического лечения — ремиссия/рецидив/персистенция. Диагностика НЭО ЖКТ проводилась по результатам КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной

полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, аденомы гипофиза — по результатам МРТ головного мозга, с внутривенным контрастированием при показаниях.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Сравнительный анализ трех независимых исследуемых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Краскела–Уоллиса с дальнейшим post-hoc анализом в случае наличия статистически значимых различий или различий на уровне статистических тенденций. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони (p₀), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p₀ и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа был использован пакет прикладных программ SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Исследования с участием людей были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике (протокол № 1 от 17.01.2018). Письменное информированное согласие на участие в данном исследовании было предоставлено всеми участниками.

Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов по параметрам кальций-фосфорного обмена

Параметр, единицы измерения (референсный интервал)	МЭН+ Группа 1		МЭН- Группа 2		ФК Группа 3		p	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]		
Са общий, ммоль/л (2,15–2,55)	70	2,83 [2,71; 2,97]	158	2,79 [2,69; 2,98]	32	2,68 [2,62; 2,75]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,551 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Са ионизированный, ммоль/л (1,03–1,29)	50	1,41 [1,32; 1,54]	114	1,36 [1,31; 1,49]	20	1,29 [1,26; 1,36]	0,009 ¹	p ₁₋₂ =0,197 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,010
Са, скорректированный на альбумин, ммоль/л (2,15–2,55)	17	2,69 [2,63; 2,81]	84	2,70 [2,59; 2,88]	21	2,61 [2,53; 2,69]	0,005 ¹	p ₁₋₂ =0,912 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,002
иПТГ, пг/мл (15–65)	70	144,6 [99,5; 220,8]	158	153,2 [114,4; 246,0]	32	110,3 [88,7; 156,9]	0,019 ¹	p ₁₋₂ =0,163 p ₁₋₃ =0,189 p ₂₋₃ =0,006
Креатинин, мкмоль/л (50–98)	38	65,4 [61,2; 75,6]	116	68,8 [62,5; 76,6]	28	64,6 [57,2; 68,5]	0,069 ¹	-
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	46	0,81 [0,74; 0,97]	114	0,85 [0,75; 0,96]	24	0,90 [0,81; 1,08]	0,139 ¹	-
Кальциурия, ммоль/сут (2,5–8)	37	8,50 [5,80; 11,72]	108	8,99 [7,16; 12,00]	23	9,20 [7,25; 10,06]	0,569 ¹	-
Послеоперационный иПТГ*, пг/мл (15–65)	41	24,52 [11,02; 43,08]	122	20,64 [12,66; 34,45]	16	27,25 [19,56; 32,52]	0,270 ¹	-
Послеоперационный Са общий, ммоль/л (2,15–2,55)	33	2,24 [2,07; 2,39]	118	2,20 [2,08; 2,32]	15	2,12 [2,09; 2,42]	0,957 ¹	-

¹Критерий Краскела-Уоллиса.

Поправка Бонферрони P₀=0,05/23=0,002.

*Учитывался уровень иПТГ на первые сутки после проведения хирургического лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 1. Пациенты из групп МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по возрасту манифестации заболевания (p=1,000), тогда как в группе ФК пациенты были статистически значимо старше (p<0,001 при попарном сравнении групп). Во всех трех группах преобладали женщины; различия на уровне статистической тенденции по полу пациентов были выявлены только между группами МЭН+ и ФК (табл. 1).

У большинства пациентов (79%) группы ФК были диагностированы аденомы гипофиза, в то время как НЭО ЖКТ (инсулинома, гормонально-неактивное НЭО поджелудочной железы, НЭО желудка) отмечались лишь у 3 (9,4%) больных. В группе ФК не было пациентов, имевших сочетание всех трех «классических» компонентов МЭН-1. Напротив, среди пациентов МЭН+ с сопоставимой частотой выявлялись аденомы гипофиза и НЭО ЖКТ (43,9 и 47,7% соответственно, p=0,399), и у 12 пациентов было сочетание всех трех основных компонентов синдрома МЭН1. У 69% пациентов группы МЭН+, в отличие от пациентов других групп, отмечался осложненный наследственный анамнез.

Параметры кальций-фосфорного обмена

Группы МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по уровням иПТГ, Са общего, ионизированного и скорректированного на альбумин, фосфора сыворотки крови и Са суточной мочи. В группе ФК по сравнению с другими группами отмечались статистически более низкие значения кальциемии по уровню общего кальция, а также тенденции к более низким концентрациям ионизированного и скорректированного кальция, иПТГ. Статистически значимых различий в кальциурии, фосфатемии, уровне креатинина, а также послеоперационных концентрациях иПТГ и Са крови между тремя группами выявлено не было. Сравнительный анализ представлен в таблице 2.

ПГПТ-ассоциированные осложнения

Между пациентами всех трех групп не было найдено статистически значимых различий по частоте низкоэнергетических переломов, нефролитиаза либо нефрокальциноза и уровню СКФ. У пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ по сравнению с другими группами несколько чаще отмечалось клинически значимое снижение МПК, однако различия не достигли статистической значимости (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительные характеристики пациентов по частоте развития осложнений ПГПТ

Параметр, единицы измерения (референсный интервал)	МЭН+ Группа 1		МЭН- Группа 2		ФК Группа 3		p
	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	
Нефрокальциноз/нефролитиаз	40	25 (62,5%)	129	82 (63,6%)	29	17 (58,6%)	0,864 ²
СКФ	38	107 [98; 118]	116	101 [91;114]	28	98,0 [92,8; 106,0]	0,064
Низкоэнергетические переломы	30	9 (30%)	75	18 (24%)	14	3 (21%)	0,780 ²
Z-score <2,0 SD или T-score <2,5 SD	35	17 (48,5%)	102	35 (33,3%)	26	9 (34,6%)	0,315 ²

²Критерий Фишера.Поправка Бонферрони $P_0=0,05/23=0,002$.

Основные характеристики образований околощитовидных желез

При сравнении количества образований ОЩЖ, диагностированных у пациентов по результатам предоперационной топической диагностики на момент манифестации заболевания, нами были выявлены значимые различия между группой МЭН+ и группами МЭН-, ФК ($p<0,001$, критерий Фишера, табл. 4). В группах МЭН- и ФК у подавляющего количества пациентов было выявлено одно образование ОЩЖ, поражение нескольких желез отмечалось редко ($n=9$ (5,7%) и $n=1$ (3,2%) соответствен-

но). У одного пациента из группы ФК отсутствовала визуализация образования по данным УЗИ и сцинтиграфии. В группе МЭН+ полигландулярные изменения с вовлечением 2 и более ОЩЖ на дооперационном этапе выявлялись в 60,5% ($n=43$), при этом у 2 пациентов с мягким течением патологически измененных ОЩЖ при УЗИ не визуализировалось. Примечательно, что в группах МЭН- и ФК не было расхождений по количеству образований ОЩЖ выявленных интраоперационно и по данным предоперационной топической диагностики, в то время как в группе МЭН+ данные различия опре-

Таблица 4. Сравнительная характеристика групп по основным характеристикам образований ОЩЖ

Параметр	МЭН+ Группа 1		МЭН- Группа 2		ФК Группа 3		p	p, post-hoc
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
Количество образований ≥ 2 по методам дооперационной топической диагностики	71	43 (60,5%)	158	9 (5,7%)	32	1 (3,2%)	<0,001 ²	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=1,000$
Количество образований ≥ 2 , выявленных интраоперационно	45	40 (88,9%)	121	6 (5,0%)	17	1 (5,9%)	<0,001 ²	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=1,000$
Гистологическая характеристика образований	Аденома	25 (47,2%)	123	113 (91,9%)	16	15 (94%)	<0,001 ²	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=1,000$
	Гиперплазия	18 (34%)		1 (0,81%)		0 (0%)		
	Атипичная аденома	0 (0%)		2 (1,6%)		0 (0%)		
	Карцинома	2 (4%)		6 (4,9%)		0 (0%)		
	Сочетание аденомы, гиперплазии	8 (15%)		1 (0,81%)		0 (0%)		
	Сочетание аденомы, атипичной аденомы	0 (%)		0 (0%)		1 (6%)		
	Сочетание аденомы, карциномы	0 (0%)		1 (0,81%)		0 (0%)		

²Критерий Фишера.Поправка Бонферрони $P_0=0,05/23=0,002$.

делялись для всех методов (в 50% (21/42); УЗИ vs. интраоперационная визуализация, $p < 0,001$; сцинтиграфия vs. интраоперационная визуализация, $p < 0,001$; МСКТ vs. интраоперационная визуализация, $p < 0,006$).

Данные о гистологических характеристиках удаленных ОЩЖ были доступны у 192 пациентов. Группы МЭН- и ФК были сопоставимы — в обеих ожидаемо преобладали аденомы ОЩЖ, составляя 92% (113/123) и 94% (15/16) соответственно. В группе МЭН+ аденомы наблюдались в 47,2% (25/53) случаев, гиперплазия (в том числе в сочетании с аденомой) отмечена у 49,1% (26/53) больных. Карциномы ОЩЖ верифицированы у 7/123 пациентов из группы МЭН- (у 4 из них проведен расширенный генетический анализ и исключено наличие мутации в гене *CDC73*), у 2/53 — в группе МЭН+ (наличие мутации *CDC73* исключено), злокачественного поражения ОЩЖ в группе ФК отмечено не было.

В группе МЭН+ информация об объеме первичного хирургического лечения была доступна у 59 пациентов, среди них 13 пациентам (22%) была выполнена селективная паратиреоидэктомия, 33 пациентам (55,9%) — удаление двух или трех образований, 13 (22%) пациентам — тотальная паратиреоидэктомия (удаление 4 образований).

Характеристика послеоперационного периода

Данные по течению послеоперационного периода были доступны не у всех вошедших в исследование пациентов (табл. 5). Частота транзиторного гипопаратиреоза в послеоперационном периоде была сопоставимой в группах МЭН+ и МЭН- (36,0 и 36,5% соответственно), однако в группе ФК составила лишь 6,0%. В группе МЭН+ отсутствие ремиссии ПГПТ после проведенного хирургического лечения отмечалось чаще, чем в других группах (табл. 5).

Характеристика пациентов молодого возраста

Для реализации второго этапа исследования из общей когорты пациентов были выделены лица молодого возраста (до 40 лет включительно). Пациенты из групп МЭН- и ФК ввиду отрицательного результата генетического анализа были объединены в одну подгруппу. Проведен сравнительный анализ подгрупп по всем основным параметрам, что и в общей когорте больных (суммарно 23 параметра) — демографические характеристики, показатели фосфорно-кальциевого обмена, осложнения ПГПТ, характеристики ОЩЖ и послеоперационного периода. Между подгруппами молодых паци-

ентов с ПГПТ выявлены статистически значимые различия (табл. 6) по возрасту манифестации ПГПТ, наличию в анамнезе аденомы гипофиза и НЭО ЖКТ, а такжеотягощенной наследственности, полигландулярному поражению, гистологическим характеристикам образований ОЩЖ, отсутствию ремиссии после первичной операции. Подгруппы были сопоставимы по основным показателям фосфорно-кальциевого обмена и осложнениям ПГПТ.

Построение математической модели для прогнозирования вероятности наличия МЭН-1-ассоциированного ПГПТ у молодых пациентов

По результатам сравнительного анализа пациентов молодого возраста были выделены основные факторы, отличающие подгруппы «ненаследственного» и МЭН-1-ассоциированного ПГПТ. С целью прогнозирования вероятности получения положительного результата генетического исследования использована модель бинарного выбора — логистическая регрессия.

В качестве предикторов анализировались признаки, показавшие статистически значимые различия при сравнительном анализе: возраст манифестации ПГПТ (лет), наличие в анамнезе аденомы гипофиза (да — 1/нет — 0) и НЭО ЖКТ (да — 1/нет — 0), отягощенная наследственность (да — 1/нет — 0); количество образований, выявленных с помощью методов дооперационной топической диагностики ($\geq 2-1/1-0$) и количество образований, выявленных интраоперационно ($\geq 2-1/1-0$); гистологическая характеристика образований (аденома, гиперплазия, атипичная аденома, карцинома, сочетание аденомы и гиперплазии, сочетание аденомы и атипичной аденомы, сочетание аденомы и карциномы), отсутствие ремиссии ПГПТ (да — 1/нет — 0). В качестве отклика (прогнозируемого признака) использовалось наличие положительного или отрицательного результата генетического исследования *MEN1*. После исключения наблюдений с пропущенными значениями указанных предикторов размер выборки составил 111 пациентов (22 пациента МЭН+, 89 ФК и МЭН-).

В результате было получено уравнение логистической регрессии, включающее восемь предикторов:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, (1)$$

где P — вероятность того, что произойдет интересующее событие, e — основание натурального логарифма 2,71,

Таблица 5. Сравнительный анализ послеоперационного течения заболевания

Параметр	МЭН+ Группа 1		МЭН- Группа 2		ФК Группа 3		p	p, post-hoc
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз	50	18 (36%)	115	45 (36,5%)	17	1 (6%)	0,017 ²	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=0,084$ $p_{2-3}=0,027$
Отсутствие ремиссии ПГПТ (рецидив + персистенция)	51	19 (37%)	102	1 (1%)	16	1 (6%)	<0,001 ²	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,088$ $p_{2-3}=1,000$

²Критерий Фишера.

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/23=0,002$.

Таблица 6. Сравнительный анализ подгрупп пациентов молодого возраста

Параметр	Подгруппа А (МЭН+)		Подгруппа В (МЭН- и ФК)		p
	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	N	Me [Q1; Q3] /n (%)	
Манифестация ПГПТ, лет	56	28 [19; 32,5]	150	33 [28; 36]	0,001 ¹
Аденома гипофиза в анамнезе	52	23 (44,2%)	136	7 (5,1%)	<0,001 ²
НЭО ЖКТ в анамнезе	51	20 (39,2%)	129	0 (0%)	<0,001 ²
Отягощенная наследственность	56	34 (60,7%)	144	0 (0%)	<0,001 ²
Количество образований ≥2 по методам дооперационной топической диагностики	49	38 (77,6%)	150	5 (3,3%)	<0,001 ²
Количество образований ≥2, выявленных интраоперационно	33	28 (84,8%)	112	4 (3,6%)	<0,001 ²
Гистологическая характеристика образований	Аденома	20 (50%)	113	107 (94,7%)	<0,001 ²
	Гиперплазия	14 (35,0%)		0 (0%)	
	Атипичная аденома	0 (0%)		2 (1,8%)	
	Карцинома	1 (2,5%)		3 (2,7%)	
	Сочетание аденомы, гиперплазии	5 (12,5%)		0 (0%)	
	Сочетание аденомы, атипичной аденомы	0 (0%)		0 (0%)	
	Сочетание аденомы, карциномы	0 (0%)		1 (0,1%)	
Отсутствие ремиссии ПГПТ (рецидив+персистенция)	40	17 (42,5%)	95	2 (2,1%)	<0,001 ²

¹Критерий Манна–Уитни.

²Критерий Фишера.

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/23=0,002$.

$$y = -0,052x_1 - 13,830x_2 + 58,038x_3 + 79,415x_4 - 37,322x_5 + 20,907x_6 - 5,816x_7 - 6,415x_8 + 19,489$$

где x_1 – x_8 — независимые признаки (x_1 — возраст манифестации ПГПТ, x_2 — наличие в анамнезе аденомы гипофиза, x_3 — наличие в анамнезе НЭО ЖКТ, x_4 — отягощенная наследственность; x_5 — количество образований, выявленных с помощью методов дооперационной топической диагностики ≥ 2 ; x_6 — количество образований, выявленных интраоперационно ≥ 2 ; x_7 — гистологическая характеристика образований, x_8 — отсутствие ремиссии ПГПТ).

Матрица классификации пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 с использованием полученной модели представлена в таблице 7.

Операционные характеристики модели показали высокую классификационную способность: диагностическая чувствительность (ДЧ) 96%, 95% ДИ [80%; 100%]; диагностическая специфичность (ДС) 98%, 95% ДИ [94%; 99%]; прогностическая ценность положительного ре-

зультата (ПЦПР) 91%, 95% ДИ [77%; 95%]; прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) 99%, 95% ДИ [95%; 100%].

Для графического изображения диагностической способности модели была построена ROC-кривая (рис. 2), которая отображает чувствительность и специфичность модели логистической регрессии. Площадь под кривой составила $AUC = 0,983$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для молодых пациентов с ПГПТ, ассоциированным с МЭН-1, характерно длительное бессимптомное течение. В ряде случаев умеренная гиперкальциемия может проявляться у детей и подростков, частота ее увеличивается с возрастом и уже к 50 годам повышение уровня кальция в сыворотке крови ожидается практически у всех пациентов с МЭН-1 [11]. Тем не менее при сопоставлении уровней иПТТ и кальциемии как основных показателей минерального обмена, в случае МЭН-1-ас-

Таблица 7. Матрица классификации пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 с использованием полученной модели (n=111)

		Результат генетического исследования	
		МЭН+	МЭН- и ФК
Результат предсказания моделью	МЭН+	21	2
	МЭН- и ФК	1	87

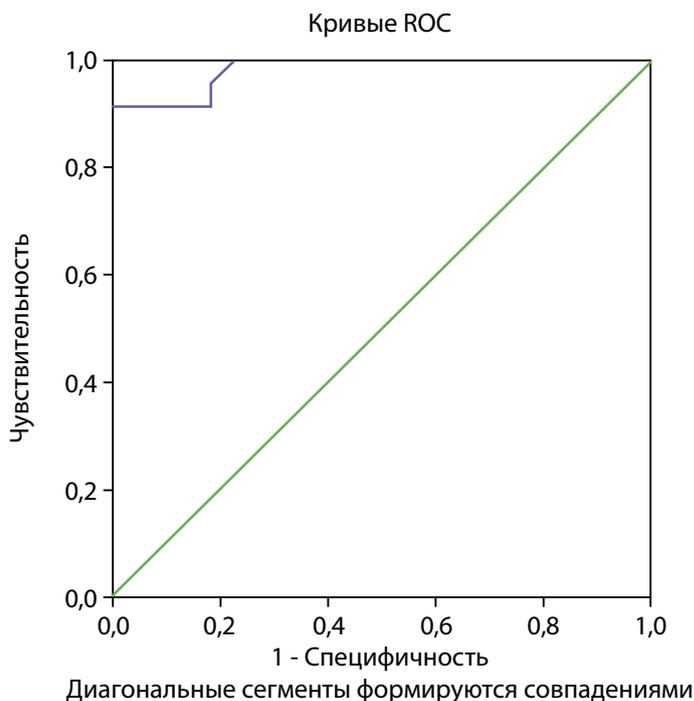


Рисунок 2. ROC-кривая полученной модели логистической регрессии.

социированного ПГПТ наблюдались как более мягкие отклонения от референсного диапазона [12, 13], так и аналогичные спорадической форме изменения [14, 15]. По данным литературы, у пациентов с МЭН фиксировалось постепенное нарастание уровня иПТГ, наиболее заметное после 40 лет, в то время как для пациентов со спорадическим ПГПТ с возрастом отмечалось снижение уровней кальция крови [16, 17]. В отличие от представленных работ, в нашем исследовании пациенты из групп МЭН+ и МЭН- были сопоставимы по полу и возрасту, что позволило создать оптимальные условия для сравнительного анализа именно молодой когорты больных с ПГПТ. Мы не выявили статистически значимых различий в группах МЭН+ и МЭН- по показателям фосфорно-кальциевого обмена. Однако для пациентов из группы ФК по сравнению с МЭН+ и МЭН- были характерны более низкие значения общего кальция и тенденция к более низким концентрациям иПТГ. Если принимать во внимание результаты работ Eller-Vainicher С. и соавт. и Katai М. и соавт., это могло быть обусловлено более старшим возрастом пациентов из группы ФК в сочетании с сохранной функцией почек.

Нами не было получено различий и в отношении частоты осложнений ПГПТ. Хотя у пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ несколько чаще отмечалось снижение МПК относительно показателей, ожидаемых по возрасту, различия между группами не достигли статистической значимости ($p=0,315$). Наши результаты расходятся с данными других работ, где было продемонстрировано более тяжелое течение остеопороза вследствие ПГПТ у пациентов с МЭН-1 по сравнению со спорадической формой и, в ряде случаев, худшее восстановление костной ткани после хирургического лечения [18–21]. Хроническая гиперсекреция ПТГ обуславливает усиление метаболизма костной ткани, что приводит к обратимой потере массы кортикальной и трабекулярной кости из-за увеличения пространства ремоделирования

и необратимой потере кортикальной кости из-за повышенной эндокортикальной резорбции [22]. Данные процессы у пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ нередко запускаются в период набора костной массы, что и может быть причиной более ранних и тяжелых переломов в данной группе. Обсуждается вклад мутации в гене *MEN1* как фактора, влияющего на созревание и функцию клеток остеогенного ряда [23]. Все три группы пациентов в нашем исследовании не различались по частоте нефролитиаза/нефрокальциноза. Lourenco D.M. и соавт. описали высокую распространенность раннего дебюта нефролитиаза у пациентов с МЭН-1 (до 86,2% у лиц моложе 30 лет), в других работах частота структурных изменений в почках была сопоставима с спорадическим ПГПТ [24, 25]. Различные стадии хронической болезни почек были зарегистрированы в 19,4% случаев МЭН-1-ассоциированного ПГПТ [26].

Результаты нашей работы подтверждают, что полигландулярное поражение является одним из наиболее значимых признаков, отличающих спорадический и МЭН-1-ассоциированный ПГПТ [27]. По данным литературы, распространенность множественного поражения ОЩЖ при спорадическом ПГПТ варьирует от 7 до 33% наблюдений. Тем не менее ввиду необходимости учета ряда факторов, способных приводить к вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ) и гиперплазии нескольких ОЩЖ (ХБП, дефицит витамина D, мальабсорбция и др.), а также отсутствия широкого распространения скрининга генетических причин ПГПТ частота полигландулярного поражения при спорадическом ПГПТ может быть переоценена. В представленных исследованиях в морфологической структуре преобладали гиперплазии нескольких или всех ОЩЖ, реже регистрировались аденомы двух или крайне редко — трех желез [28]. По нашим данным, вовлечение в патологический процесс двух и более ОЩЖ отмечалось лишь в 5,7 и 3,2% случаев в группах МЭН- и ФК соответственно и у 60,5%

пациентов с МЭН-1. При этом у всех пациентов был известен генетический статус, исключались лица с ХБП С5. В группах ФК и МЭН- ожидаемо преобладали аденомы, в том числе среди лиц со множественным поражением ОЩЖ. В группе МЭН+ гиперплазии отмечались чаще, чем в двух других группах, составляя 49% случаев. Таким образом, характер поражения и гистологические характеристики образований ОЩЖ подтверждают отличия группы ФК от пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ, и наоборот, их сходство со спорадическим заболеванием. Кроме того, в группе ФК не было пациентов со всеми тремя «классическими» компонентами синдрома МЭН-1, частота рецидивов по сравнению с МЭН+ была также меньше. Результаты нашего исследования согласуются с данными J. de Laat и др., в работе которых было проведено сравнение клинической картины у пациентов с отрицательным и положительным генетическим исследованием мутаций в гене *MEN1* [29] Было установлено, что у пациентов без мутации гена менина компоненты МЭН-1 возникали в более позднем возрасте и в течение периода динамического наблюдения не отмечалось развития третьего компонента синдрома. В данном исследовании также было выявлено отсутствие снижения продолжительности жизни у пациентов, относящихся к фенокопиям МЭН-1, по сравнению с общей в популяции.

Генетическое исследование остается наиболее значимым инструментом для верификации МЭН-1 при наличии признаков, подозрительных в отношении наследственного генеза заболевания [30], однако его доступность лимитирована. Согласно проведенным исследованиям, вероятность генетической природы ПГПТ тем выше, чем меньше возраст дебюта заболевания, однако рекомендаций о генетическом скрининге в возрасте до 30, 35 или 40 лет не сформулировано. [30] Особый интерес представляет группа пациентов с ПГПТ моложе 40 лет с сочетанным полигландулярным поражением ОЩЖ и отягощенным семейным анамнезом, так как вероятность наличия синдрома при данных условиях достаточно высока [31] Учитывая данные факторы, нами была создана математическая модель, позволяющая рассчитать риск наличия мутации *MEN1* именно у молодых пациентов с ПГПТ. Такая модель могла бы использоваться в клинической практике, способствуя принятию более взвешенного решения о проведении генетического анализа в ситуациях его ограниченной доступности и высокой стоимости.

Ранее модель для предсказания риска мутации в гене *MEN1*, разработанная на основании данных регистров МЭН-1 Нидерландов и Швеции, была предложена J. de Laat и соавт [32] В качестве факторов риска исследователи учитывали возраст пациента, ПГПТ, наличие НЭО поджелудочной железы, желудка, легких и тимуса, а также осложненный наследственный анамнез. Модель была разработана на основе анализа данных 365 пациентов с проведенным исследованием гена *MEN1* и валидирована на когорте из 144 пациентов. Показатель *c*-statistic, отражающий предиктивную способность модели, составил 0,86 (95% ДИ 0,81–0,90) и 0,77 (95% ДИ 0,66–0,88) на тестовой и валидационной выборках соответственно, что соответствует достаточно высокой предсказательной значимости.

Предикторы в предложенной нами модели во многом схожи с моделью J. de Laat и соавт., тем не менее они были расширены за счет наличия множественного поражения ОЩЖ (≥ 2), выявленных до- и/или интраоперационно; гистологических характеристик и данных по рецидиву/персистенции заболевания. В нашу модель вошли дополнительные данные, которые могут быть получены у уже прооперированных пациентов, ведь нередко вопрос о возможной генетической природе заболевания возникает после операции. Как и в случае модели de Laat, нами не было получено различий по лабораторным параметрам и осложнениям ПГПТ, таким образом, они не могут быть использованы для дифференциальной диагностики наследственных и ненаследственных форм заболевания. Операционные характеристики разработанной нами модели показали достаточно высокую классификационную способность (ДЧ 96%, ДС 98%, ПЦПР 91%, ПЦОР 99%). Ввиду наличия пропусков по ряду значимых маркеров нам пришлось сократить финальную выборку пациентов до 111 человек. Однако бесспорным преимуществом стало наличие результатов генетического тестирования у всех включенных в исследование пациентов. Учитывая полученные перспективные результаты, в дальнейшем планируются расширение тестовой выборки и валидация модели.

Ограничения исследования

Ввиду различного объема хирургического лечения возможна погрешность в результатах анализа частоты возникновения послеоперационного гипопаратиреоза и рецидива/персистенции заболевания у пациентов с МЭН-1. В ограничения нашего исследования входит недоступность данных по некоторым анализируемым параметрам в ряде случаев, у части больных — проведение инструментального и лабораторного обследования в других медицинских учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными клиническими признаками, позволяющими дифференцировать МЭН-1-ассоциированный ПГПТ, являются возраст пациентов, осложненный наследственный анамнез, количество образований ОЩЖ и их гистологические характеристики, а также наличие в анамнезе рецидива ПГПТ после хирургического лечения. Данные характеристики использовались при разработке математической модели для предсказания наличия у пациента мутации в гене *MEN1*, продемонстрировавшей высокую классификационную способность на обучающей выборке. Дальнейшее совершенствование модели будет способствовать принятию более взвешенного решения при направлении на генетическое исследование и, таким образом, повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с ПГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом» № НИОКТР 121030100032-7 при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Участие авторов. Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Еремкина А.К. — существенный вклад в концепцию, дизайн исследования, получение, анализ данных и интерпретацию результатов, финальное редактирование текста статьи; Милютина А.П. — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Салимханов Р.Х. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Абойшева Е.А. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Бибик Е.Е. — существенный вклад

в получение, анализ данных, написание статьи; Горбачева А.М. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Елфимова А.Р. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Ковалева Е.В. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Попов С.В. — существенный вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Мельниченко Г.А. — существенный вклад в концепцию, 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Krupinova JA, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
2. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2018;(51):40-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000491037>
3. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 23-34. [Gorbacheva AM, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Hereditary syndromal and nonsyndromal forms of primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):23-34. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>
4. 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>
5. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; Clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-50/FIGURES/1>
6. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/CELLS10081895>
7. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: Differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
8. Еремкина А.К., Сазонова Д.В., Бибик Е.Е., и др. Тяжелые костные осложнения первичного гиперпаратиреоза у молодого пациента с верифицированной мутацией в гене *MEN1* // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 81-93. [Eremkina AK, Sazonova DV, Bibik EE, et al. Severe bone complications of primary hyperparathyroidism in a young patient with the rare verified mutation of *MEN1*. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):81-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12864>
9. Nachtigall LB, Guarda FJ, Lines KE, et al. Clinical MEN-1 among a large cohort of patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):e2271-e2281. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa142>
10. Pieterman CRC, Hyde SM, Wu SY, et al. Understanding the clinical course of genotype-negative MEN1 patients can inform management strategies. *Surgery*. 2021;169(1):175-184. doi: <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2020.04.067>
11. de Laat JM, van der Luit RB, Pieterman CRC, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med*. 2016;14(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/S12916-016-0708-1/FIGURES/3>
12. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
13. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; Clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-50/FIGURES/1>
14. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>
15. Sato M, Miyauchi A, Takahara J. Clinical aspects of hyperparathyroidism in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1. *Biomed Pharmacother*. 2000;(54):86s-89s. doi: [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(00\)80020-7](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(00)80020-7)
16. Katai M, Sakurai A, Ikeo Y, Hashizume K. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: comparison with sporadic parathyroid adenomas. *Horm Metab Res*. 2001;33(8):499-503. doi: <https://doi.org/10.1055/S-2001-16944>
17. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
18. Lourenço DM, Toledo RA, Mackowiak II, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):259-274. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0153>
19. Balsalobre Salmeron M, Rodriguez Gonzalez JM, Ríos A, et al. Hiperparatiroidismo primario asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Experiencia en 71 casos. *Cir Esp*. 2018;96(10):627-633. doi: <https://doi.org/10.1016/J.CIRESP.2018.06.014>
20. Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporosis International*. 2019;31(1):165-173. doi: <https://doi.org/10.1007/S00198-019-05186-1>
21. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/CELLS10081895>
22. Publishing Ltd B, Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2265.2007.03162.X>
23. Gorbacheva A, Eremkina A, Goliusova D, et al. The role of menin in bone pathology. *Endocr Connect*. 2022;11(3):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0494>
24. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: Differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>

25. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; Clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-50/FIGURES/1>
26. Lourenço DM, Coutinho FL, Toledo RA, et al. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2382-2391. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.125>
27. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2013.08.002>
28. Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Князева О.А., Мокрышева Н.Г. Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественной трансформацией околощитовидных желез // *Проблемы Эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 31-38. [Bibik EE, Eremkina AK, Knyazeva OA, Mokrysheva NG. Sporadic primary hyperparathyroidism with multiple parathyroid adenomas. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(6):31-38. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl12798>
29. de Laat JM, van der Lijjt RB, Pieterman CRC, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016;14(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/S12916-016-0708-1/FIGURES/3>
30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов // *Эндокринная хирургия.* — 2023. — Т. 16. — №4. — С. 5-54. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery.* 2022;16(4):5-54. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/serg12790>
31. Skandarajah A, Barlier A, Morlet-Barlat N, et al. Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age? *World J Surg.* 2010;34(6):1294-1298. doi: <https://doi.org/10.1007/S00268-009-0388-5>
32. De Laat JM, Tham E, Pieterman CRC, et al. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):181-187. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0210>

Рукопись получена: 28.06.2023. Одобрена к публикации: 29.08.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Салимханов Рустам Халилович [Rustam Kh. Salimkhanov, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>; SPIN-код: 3988-3140; e-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

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

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;

SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Милютина Анастасия Павловна [Anastasia P. Miliutina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>;

SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Абойшева Елизавета Андреевна [Lizaveta A. Aboishava, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0306-6588>;

SPIN-код: 3828-3502; e-mail: aboysheva.elizaveta@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>;

SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>;

SPIN-код: 9815-7509; e-mail: ann.gorbachewa@yandex.ru

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

e-mail: 9803005@mail.ru

Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9258-2591>;

SPIN-код: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

Попов Сергей Владимирович [Sergey V. Popov]; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Милютина А.П., Салимханов Р.Х., Абойшева Е.А., Бибик Е.Е., Горбачева А.М., Елфимова А.Р., Ковалева Е.В., Попов С.В., Мельниченко Г.А. Прогнозирование наличие мутации в гене MEN1 на основании клинического фенотипа пациентов с первичным гиперпаратиреозом // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 4-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13322>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Eremkina AK, Miliutina AP, Salimkhanov RK, Aboishava LA, Bibik EE, Gorbacheva AM, Elfimova AR, Kovaleva EV, Popov SV, Melnichenko GA. Predicting the presence of MEN1 gene mutation based on the clinical phenotype of patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):4-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13322>

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА



© М.С. Шеремета*, Е.Г. Бессмертная, А.Р. Елфимова, Д.М. Бабаева, И.М. Беловалова, Н.Ю. Свириденко

Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Данные о влиянии ^{131}I на течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП) противоречивы. Ряд исследований свидетельствует об ухудшении течения ЭОП на фоне проведения радиоiodтерапии (РИТ), в других исследованиях такой связи не установлено. Цитокины, регулирующие воспаление, потенциально могут быть биомаркерами для оценки активности ЭОП и прогноза течения ЭОП после РИТ.

ЦЕЛЬ. Исследование динамики глазных симптомов и анализ иммунологических показателей: цитокина TGF- β 1 и рецепторов цитокинов: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R в разные сроки после РИТ как возможных предикторов активации ЭОП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 59 пациентов (118 орбит) с болезнью Грейвса (БГ) в состоянии эутиреоза и субклинического тиреотоксикоза и ЭОП в низко активной и неактивной фазе, направленных на проведение РИТ. Определены концентрации цитокина TGF- β 1, sTNF α -R1 и sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R, антител к рецептору ТТГ (рТТГ), свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3), тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит. Обследование проводилось через 3, 6, 12 мес после проведения РИТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ухудшение течения ЭОП (всего на 1–2 балла по CAS) отмечено через 3 мес (32,5%) и в меньшем проценте через 6 и 12 мес (13,2 и 8,45% соответственно). Динамики не отмечено примерно у одинакового количества пациентов (40,5, 41,5, 45,8% соответственно). Улучшение течения ЭОП отмечено через 6 и 12 мес (45,3, 45,8% соответственно). Через 3 и 6 мес отмечено развитие гипотиреоза и достоверное повышение уровня антител к рТТГ. При анализе цитокинов и их рецепторов отмечено достоверное снижение уровня TGF- β 1 через 3, 6 и 12 мес. Также отмечено достоверное снижение sTNF-R1 и sIL-2R через 3 и 6 мес. Уровень sTNF α -R2 достоверно снизился через 3 мес после РИТ. Уровень sIL-6R существенно не изменился. Через 3 мес у пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень TGF- β 1 существенно не изменился по сравнению с уровнем до РИТ, у пациентов с ухудшением течения ЭОП или без динамики уровень TGF- β 1 достоверно снизился от исходного. Через 6 мес имелась та же тенденция, не достигающая статистической значимости. Уровень IgG4 и отношение IgG4/IgG, %, повысились к 6 и 12 мес, что коррелировало с количеством пациентов с диплопией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Главным лимитирующим фактором проведения РИТ является активность аутоиммунного процесса в орбитах. Так как на проведение РИТ направлялись пациенты в неактивной фазе ЭОП (CAS 0–2) или в состоянии низкой активности (CAS 3–4), выраженной активации ЭОП после РИТ не произошло. Отмечено незначительное ухудшение течения ЭОП всего на 1–2 балла по CAS через 3 мес (32,5%) и в меньшем проценте — через 6 мес (13,2%). В ходе проведенного исследования установлено, что основными предикторами ухудшения течения ЭОП после РИТ являются некомпенсированный гипотиреоз, высокий уровень антител к рТТГ и снижение уровня цитокина TGF- β 1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; эндокринная офтальмопатия; радиоiodтерапия; цитокины; антитела.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF GRAVES' ORBITOPATHY AFTER RADIOIODINE THERAPY OF GRAVES' DISEASE

© Marina S. Sheremeta, Elena G. Bessmertnaya, Alina R. Elfimova, Diana M. Babaeva, Irina M. Belovalova, Natalya Yu. Sviridenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Data on the effect of ^{131}I on the course of Graves' orbitopathy (GO) are contradictory. A number of studies indicate a deterioration in the course of GO against the background of RAIT, in other studies such a connection has not been established. Cytokines that regulate inflammation could potentially be biomarkers for assessing GO activity and predicting the course of GO after RAIT.

AIM: The purpose of this study was to evaluate the dynamics of eye symptoms and analyze immunological parameters: cytokine TGF- β 1 and cytokine receptors: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R over time after RAIT, as possible predictors of GO activation.

MATERIALS AND METHODS: The study included 59 patients (118 orbits) with GD in the state of euthyroidism and subclinical hyperthyroidism and low active and inactive GO, aimed at conducting RAIT. Concentrations of cytokine TGF- β 1, sTNF α -R1 and sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R, TSH receptor antibodies (rTSH-Ab), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3),



thyroid-stimulating hormone (TSH) in the blood serum were determined. Ultrasound examination of the thyroid gland, multispiral computed tomography (MSCT)/magnetic resonance imaging (MRI) of the orbits was performed. The examination was carried out 3, 6, 12 months after the RAIT.

RESULTS: The deterioration of the course of the GO (1–2 points according to CAS) was noted after 3 months. (32.5%) and to a lesser degree after 6 and 12 months (13.2% and 8.45%, respectively). Dynamics were not noted, approximately, in the same number of patients (40.5%, 41.5%, 45.8%, respectively). An improvement in the course of the GO was noted after 6 and 12 months (45.3, 45.8, respectively). After 3 and 6 months, the achievement of hypothyroidism and a significant increase in the level of rTSH-Ab were noted. In the analysis of cytokines and their receptors a significant decrease in the level of TGF- β 1 was noted after 3, 6 and 12 months. There was also a significant decrease in sTNF-R1 and sIL-2R at 3 and 6 months. The level of sTNF α -R2 significantly decreased 3 months after RAIT. The level of sIL-6R has not changed significantly. After 3 months in patients with positive dynamics of image intensification, the level of TGF- β 1 did not significantly change compared with the level before RAIT, in patients with worsening of the course of GO or without dynamics, the level of TGF- β 1 significantly decreased. After 6 months, there was the same trend, not reaching statistical significance. The IgG4 level and the IgG4/IgG ratio increased to 6 and 12 months, which corresponded to an increase in diplopia index.

CONCLUSION: The main limiting factor in the conduct of RAIT is the activity of the autoimmune process in the orbits. Since patients with inactive (CAS 0–2) or low activity (CAS 3–4) GO were referred for RAIT, there was no pronounced activation of GO after RAIT. There was a slight deterioration in the course of GO by only 1–2 points according to CAS after 3 months. (32.5%) and to a lesser degree after 6 months (13.2%). In the study, it was found that the main predictors of the deterioration of the course of GO after RAIT are uncompensated hypothyroidism, a high level of rTSH-Ab and a decrease in the level of cytokine TGF- β 1.

KEYWORDS: Graves' disease; Graves' orbitopathy; radioiodine therapy; cytokines; antibodies.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Радиойодтерапия (РЙТ) — эффективный, безопасный и экономически выгодный метод лечения пациентов с болезнью Грейвса (БГ) [1]. Целями РЙТ являются ликвидация тиреотоксикоза путем разрушения гиперфункционирующей ткани щитовидной железы (ЩЖ) и достижение стойкого гипотиреоидного состояния. Под действием ионизирующего излучения происходит нарушение структуры ЩЖ и разрушение тиреоцитов. Гипотиреоз может развиваться в период от 4 нед (у 40% пациентов развитие гипотиреоза отмечается к 8-й неделе и у более чем 80% — к 16-й неделе) [2]. Связь между РЙТ БГ и развитием эндокринной офтальмопатии (ЭОП) *de novo* или обострением уже имеющейся ЭОП широко обсуждается. В последние годы было проведено значительное количество исследований, направленных на изучение влияния РЙТ на течение ЭОП. В ряде исследований к факторам риска ухудшения течения ЭОП относят исходный некомпенсированный тиреотоксикоз до проведения РЙТ, высокий уровень антител к рТТГ, объем ЩЖ, курение, персистенцию тиреотоксикоза и некомпенсированный гипотиреоз в постлучевом периоде [3–16]. Последнее десятилетие характеризуется ростом интереса к изучению патогенетической роли цитокинов в формировании воспалительных заболеваний и определению перспектив иммуносупрессивной терапии. Цитокины, инфильтрирующие ретроорбитальные ткани, могут играть ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций в орбите. Любой дисбаланс между выработкой про- и противовоспалительных цитокинов может вызвать аутоиммунный ответ с изменением сывороточных и локальных концентраций цитокинов, а также уровней их активности.

В предыдущем исследовании мы выявили высокие уровни солибилизованных рецепторов цитокинов: sTNF α -R2, sTNF α -R1, sIL-2R и цитокина TGF- β 1 у паци-

ентов с длительно существующей нелеченой ЭОП и БГ в состоянии эутиреоза [17]. Уровень TGF- β 1 был значительно выше у пациентов с ЭОП по сравнению со здоровыми лицами и повышался с увеличением длительности ЭОП. В последующем исследовании мы выявили более низкие показатели цитокина TGF- β 1 исходно и в процессе лечения глюкокортикоидами у пациентов, резистентных к лечению, по сравнению с пациентами с положительной динамикой, что позволяет использовать TGF- β 1 в качестве биомаркера активности процесса [18].

Целью настоящей работы явилось исследование динамики TGF- β 1 и растворимых рецепторов цитокинов: sTNF α -R1, sTNF α -R2, sIL-2R, sIL-6R до и после проведения РЙТ как возможных предикторов неблагоприятного течения ЭОП после РЙТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое проспективное контролируемое исследование.

Критерии соответствия

В исследование были включены пациенты с БГ и ЭОП, верифицированными по международным стандартам диагностики [19]. Объектом исследования являлся пациент и его глаза. Учитывая то, что у одного и того же пациента глаза имеют разную степень выраженности клинических симптомов ЭОП, обработка результатов исследования проводилась отдельно для каждого глаза (шкала клинической активности — CAS) и каждой орбиты — МСКТ/МРТ. Тяжесть и активность ЭОП оценивались по наиболее пораженному глазу. Критериями исключения были сопутствующие аутоиммунные, хронические инфекционные заболевания, перенесенные вирусные заболевания в течение последних 3 мес, беременность и кормление грудью.

Условия проведения

Исследование проводилось в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в отделе терапевтической эндокринологии и отделении радионуклидной терапии (РНТ).

Продолжительность исследования

Включение пациентов в исследование проведено в 2019–2021 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам проводились общеклиническое обследование со сбором анамнеза, физикальное обследование, определение уровней ТТГ, свТ4, свТ3, антител к рТТГ, УЗИ ЩЖ с применением цветовой доплерографии. Всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое исследование на базе отделения диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ЭНЦ) (зав. отд. д.м.н. Липатов Д.В.): визометрия, определение уровня внутриглазного давления, биомикроскопия переднего отдела глаза, экзофтальмометрия, компьютерная периметрия, биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела с помощью щелевой лампы, обратная и прямая офтальмоскопия; визуализация орбит — МСКТ/МРТ. Диагноз ЭОП верифицировали соответственно рекомендациям EUGOGO [20]. Тяжесть ЭОП оценивалась по классификации NOSPECS [21]. Активность ЭОП оценивалась по шкале клинической активности CAS [21].

Основной исход исследования

Проводились оценка клинических симптомов, определение антител к рТТГ, цитокинов и их растворимых рецепторов, показателей функциональной активности ЩЖ до и в динамике после РИТ.

Анализ в подгруппах

Для проведения исследования были сформированы группы до лечения и в разные сроки после проведения РИТ (3, 6, 12 мес).

Методы регистрации исходов

Содержание растворимых рецепторов sIL-6R, TGF- β 1, IgG4 в образцах сыворотки определяли с помощью коммерческих наборов фирмы BenderMedSystems GmbH (Австрия), sTNF α -RI и TNF α -R2 — наборами R&Dsystems (США-Канада), IgG — набором Seramun Diagnostic GmbH (Германия), IL-2R — набором RayBiotech (США). Все вышеуказанные исследования выполняли методом иммуноферментного анализа, измерение оптической плотности проводили на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Уровни ТТГ, свТ3, свТ4 определяли методом усиленной хемилюминесценции на автоматическом анализаторе Architect (Abbott Diagnostics, США). Референсные значения для базального ТТГ 0,25–3,5 мМЕ/л, свТ4 — 9,0–20,0 пмоль/л, свТ3 — 2,5–5,5 пмоль/л. Антитела к рТТГ (референсные значения 0,00–1,75 МЕ/л) определяли методом электрохемилюминесцентного анализа на иммунохимическом автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Германия). Забор крови проводился утром натощак, после сна в условиях стационара. Лабораторные исследования проводили на базе клиничко-диагностиче-

ской лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. лаб. к.м.н. Никанкина Л.В.). УЗИ ЩЖ выполнено на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio 790 датчиком переменной частоты 7,5–10 МГц с применением цветовой доплерографии на базе отделения ультразвуковой диагностики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. к.м.н. Солдатов Т.В.). МРТ, МСКТ орбит проводились в отделе лучевой диагностики НМИЦ (зав. к.м.н. Тарбаева Н.В.) на 320-срезовом аппарате Aquilion One (Toshiba, Япония) со сканированием в автоматическом режиме. Принимая во внимание возможность разной выраженности патологического процесса в обеих орбитах, каждую орбиту оценивали отдельно в 3 проекциях: аксиальной, коронарной, сагиттальной. Определение минимальных и максимальных значений плотности экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки проводили в коронарной и аксиальной проекциях, отступив 1–2 мм от контуров мышцы [15].

Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным Этическим комитетом при ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол заседания локального этического комитета № 17 от 27.09.2018 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.13 (StatSoft Inc., США) и приложения Microsoft Excel for Windows. Для количественных признаков рассчитывались: средние, минимальные и максимальные значения, стандартные отклонения (полученные результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение), либо медиана и квартили — $Me (10; 75;)$. Анализ межгрупповых различий при нормальном распределении признака проводился с использованием t -критерия Стьюдента. Для сравнения независимых выборок при распределении признака, отличавшегося от нормального, использовался критерий Манна–Уитни–Уилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 59 пациентов (118 орбит), в неактивной и низко активной фазе ЭОП и БГ, верифицированных по международным стандартам диагностики. Средний возраст составил $52,4 \pm 13,4$ года в диапазоне от 21 до 70 лет, 59 женщин, 7 мужчин. До поступления в отделение РНТ пациенты имели показатели эутиреоза или субклинического тиреотоксикоза. Длительность лечения тиреотоксикоза до проведения РИТ составила 30,5 [24; 96] мес (от 6 до 480 мес). Неактивную фазу ЭОП имели 76,6%, низкоактивную фазу имели 25,4%. Пациенты в активной фазе на РИТ не направлялись. Легкую степень ЭОП имели 12,4%, среднюю 50,8%, тяжелую 6,8%. На снижение зрения жаловались 45,8%. Диплопия отмечалась у 30,5% и косоглазие у 11,9%. Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с ЭОП и БГ до и после РИТ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая и офтальмологическая характеристики пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса до и через 3, 6, 12 месяцев после проведения радиоiodтерапии. Сравнение проводилось с исходными данными (0 точка) пациентов, продолжающих наблюдение

Время, мес.	0	3	6	12
Количество пациентов/глаз	59/118	38/76	52/104	24/48
CAS (M±SD)	1,86±0,97	2,6±1,15 p=0,426 (0 мес)*	1,38±0,94 p=0,001 (0 мес)*	1,13±1,08 p=0,033 (0 мес)*
CAS % 0–2/3–4/5–7	74,6/25,4/0,0	68,4/31,6/0,0	84,3/15,7/0,0	91,6/8,42/0,0
Динамика глазных симптомов:				
ухудшение		32,5%	13,2%	8,4%
без динамики		40,5%	41,5%	45,8%
улучшение		27,0%	45,3%	45,8%
Тяжесть ЭОП Л/С/Т, %	42,4/50,8/6,8	32,3/61,8/5,9	40,0/54,0/6,0	36,4/63,6/0,0
Глазные симптомы				
Боли при движении глаз/спонтанные боли	8,5%/10,1%	15,8%/13,2%	5,7%/5,7%	4,3%/0%
Краснота век	5,0%	7,9%	3,8%	6,7%
Краснота конъюнктивы	84,7%	78,9%	90,3%	73,9%
Отек век	45,8%	50,0%	26,9%	26,1%
Хемоз	28,8%	31,6%	17,3%	0,0%
Лагофтальм	18,6%	18,4%	13,5%	13,0%
Диплопия/косоглазие	30,5%/11,9%	34,2%/7,9%	28,8%/9,6%	34,8%/8,7
Снижение зрения	45,8%	44,7%	31,3%	25,4%
Экзофтальмометрия (M±SD)	19,65±2,77	19,52±3,25 p=0,717 (0 мес)*	19,59±2,93 p=0,454 (0 мес)*	18,72±3,39 p=0,310 (0 мес)*
Щитовидная железа				
Антитела к рТТГ, МЕ/л (M±SD)	13,87±11,3	21,41±12,8 p=0,0003 (0 мес)*	17,90±14,2 p=0,025 (0 мес)*	15,06±13,5 p=0,736 (0 мес)*
ТТГ, мМЕ/л (M±SD)	1,91±4,17	16,68±25,27 p=0,0002 (0 мес)*	5,3±9,02 p=0,0004 (0 мес)*	2,38±2,58 p=0,244 (0 мес)*
свТ4, пмоль/л (M±SD)	18,25±9,22	11,85±5,45 p=0,0001 p<0,001 (0 мес)*	13,40±3,08 p=0,0008 p<0,001 (0 мес)*	13,42±3,18 p=0,020 p<0,05 (0 мес)*
свТ3, пмоль/л (M±SD)	8,13±8,45	3,40±1,56 p=0,0000 (0 мес)*	3,74±2,86 p=0,0000 (0 мес)*	3,44±0,92 p=0,0003 (0 мес)*
IgG, мкг/мл (M±SD)	9404,3±1744,1	9680,5±2029,5 p=0,055 (0 мес)*	9195,2±2098,5 p=0,780 (0 мес)*	9276,9±1855,3 p=0,480 (0 мес)*
IgG4, мкг/мл выше нормы >1350 мкг/мл в %	35,1%	34,5%	33,3%	25%
IgG4, мкг/мл	1052,9±720,0	1186,3±846,1 p=0,019 (0 мес)*	1087,0±836,2 p=0,316 (0 мес)*	1219,4±972,8 p=0,017 (0 мес)*
Отношение IgG4/IgG, %	65,2% >5% (от 5,1 до 28,5%)	78,9% >5% (от 5,1 до 31,8%)	68,2% >5% (от 5,5 до 35,2%)	85,7% >5% (от 5,3 до 40,9%)
Цитокины				
TGF-β1, пг/мл Медиана [25; 75]	28465,3 23738,6; 35102,1	21254,6 15878,3; 29838,1 p=0,001 (0 мес)*	25336,4 20100,1; 30854,8 p=0,044 (0 мес)*	19711,8 14560,7; 25600,0 p=0,011 (0 мес)*
sTNFα-R1, пг/мл Медиана [25; 75]	1210,5 1014,4; 1578,2	1063,1 906,7; 1298,7 p=0,0006 (0 мес)*	1157,1 993,5; 1291,4 p=0,0005 (0 мес)*	1096,0 896,9; 1321,4 p=0,679 (0 мес)*
sTNFα-R2, пг/мл Медиана [25; 75]	2614,1 1874,2; 3109,1	2416,0 2037,5; 3375,1 p=0,043 (0 мес)*	2304,7 1985,2; 3397,0 p=0,139 (0 мес)*	1972,2 1666,5; 2944,1 p=0,679 (0 мес)*
sIL-2R, пг/мл Медиана [25; 75] (M±SD)	104,7 52,4; 409,9	51,6 35,0; 54,8 p=0,046 (0 мес)*	40,9 32,9; 144,5 p=0,019 (0 мес)*	57,5 36,0; 106,5 p=0,144 (0 мес)*
sIL-6R, пг/мл Медиана [25; 75] (M±SD)	176,0 140,2; 202,2	158,6 122,2; 183,0 p=0,140 (0 мес)*	170,2 141,5; 182,5 p=0,125 (0 мес)*	173,2 124,4; 224,7 p=0,753 (0 мес)*

Примечание: в скобках (*) 0 мес — сравнение с исходными данными.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Главным лимитирующим фактором проведения РИТ является активность аутоиммунного процесса в орбитах. На проведение РИТ направлялись пациенты в неактивной фазе ЭОП (CAS 0–2) или в состоянии низкой активности (CAS 3–4). Пациентов в активной фазе ЭОП (CAS 5–7) лечили только консервативно. Средний показатель CAS (M±SD) составил 1,86±0,97 балла. Средний показатель ТТГ до РИТ составил 1,91±4,17 балла.

Дозиметрическое обоснование (планирование) проводило по назначению врача-радиолога на системе ОФЭКТ Discovery с введением трейсерной активности радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) 131-йода, активностью от 5 до 10 МБк. Сцинтиграфия проводилась на 2 ч в режиме «Все тело» и на 24 ч «Статика». В рамках процедуры определяли индекс тиреоидного накопления 131-йода на 24 ч после введения трейсерной активности [%], уточняли объем долей ЩЖ по сцинтиграфическим признакам и по формуле $0,163 \times (0,785 \times \text{ширина правой доли (см)} \times \text{длина правой доли (см)})^{3/2}$. Терапевтическую активность рассчитывали для достижения целевой поглощенной дозы в ткани ЩЖ, равной 2 Гр/ч на 24 ч после введения.

Исследования проведены через 3, 6, 12 мес после РИТ. Сравнительный анализ проводился попарно для пациентов, продолжающих наблюдение через 3, 6 и 12 мес (табл. 1). Эффективность лечения оценивалась по клиническим данным с учетом CAS и NOSPECS.

Ухудшение течения ЭОП (всего на 1–2 балла по CAS) отмечено через 3 мес (32,5%) и в меньшем проценте через 6 мес (13,2%). Динамики не отмечено примерно у одинакового количества пациентов (40,5, 41,5, 45,8% соответственно). Улучшение течения ЭОП отмечено через 6 и 12 мес (у 45,3 и 45,8% соответственно). Из глазных симптомов до РИТ у пациентов преобладали краснота конъюнктивы у 84,7%, отек век у 45,8%, хемоз у 28,8%, снижение зрения у 45,8%. Через 3 мес усилились боли в глазах у 15,8%, хемоз у 31,6%, отек век у 50,0%, диплопия у 34,7%. Через 6 и 12 мес сохранялись в основном краснота конъюнктивы у 90,3 и 73,9% соответственно, отек век у 26,9–23,1%, диплопия у 28,8–34,8% пациентов соответственно. Показатели экзофтальмометрии практически не менялись. Через 3 мес достоверно увеличился уровень антител к рТТГ ($p < 0,001$), через 6 мес уровень антител снизился, но оставался выше исходного ($p < 0,05$). Через 12 мес уровень антител к рТТГ снизился к исходному. Через 3 и 6 мес отмечено развитие гипотиреоза. К 12 мес гипотиреоз был медикаментозно компенсирован.

При анализе цитокинов и их рецепторов отмечено достоверное снижение уровня TGF-β1 через 3, 6 и 12 мес ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Через 12 мес уровень TGF-β1 приближался к показателю здоровых лиц — 14320,7 [17]. Также отмечено достоверное снижение sTNF-R1 через 3 и 6 мес ($p = 0,0006$, $p = 0,0005$ соответственно) и снижение уровня sIL-2R через 3 и 6 мес ($p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно). Уровень sTNFα-R2 достоверно снизился через 3 мес после РИТ ($p < 0,05$). Уровень sIL-6R существенно не изменился. Уровень IgG4 и отношение IgG4/IgG, %, повысились к 6 и 12 мес, что соответствовало повышению показателя диплопии.

Мы проанализировали уровень цитокинов через 3 мес после РИТ у пациентов с положительной динамикой глазных симптомов (10 пациентов; 24,6%), без динамики (14 пациентов; 36,8%) и у пациентов с ухудшением ЭОП (14 пациентов; 36,8%) (табл. 2).

Через 3 мес у пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень антител к рТТГ повысился на уровне статистических тенденций по сравнению с уровнем до РИТ, у пациентов с ухудшением или без динамики уровень антител к рТТГ достоверно повысился. Уровень TGF-β1 имел противоположную динамику. У пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень TGF-β1 существенно не изменился по сравнению с уровнем до РИТ, у пациентов с ухудшением или без динамики уровень TGF-β1 достоверно снизился от исходного. Уровень sTNFα-R1 достоверно снизился у пациентов с ухудшением и улучшением, уровень sTNFα-R2 достоверно снизился у пациентов с ухудшением. Уровни sIL-2R и sIL-6R достоверно не изменились. Уровень ТТГ у пациентов с положительной динамикой ЭОП повысился, не достигая уровня статистической достоверности. У пациентов с ухудшением или без динамики значительно повысился уровень ТТГ. Объем ЩЖ во всех 3 группах достоверно снизился.

Через 6 мес после РИТ самую большую группу составили пациенты с отсутствием динамики — 23 пациента (50,0%), с улучшением — 12 пациентов (26,1%), с ухудшением — 11 пациентов (23,9%). Объем ЩЖ продолжал уменьшаться во всех трех подгруппах, уровни антител к рТТГ оставались высокими у пациентов с ухудшением, повышались на уровне статистической тенденции у пациентов с положительной динамикой, не изменились у пациентов без динамики. Уровень ТТГ оставался высоким у пациентов с ухудшением, нормализовался у пациентов без динамики и снизился у пациентов с положительной динамикой до субклинических показателей. У пациентов с положительной динамикой ЭОП уровень TGF-β1 существенно не изменился по сравнению с уровнем до РИТ, у пациентов с ухудшением или без динамики уровень TGF-β1 имел тенденцию к снижению. В группе с улучшением отмечено достоверное снижение уровня sTNFα-R1. Уровень sTNFα-R2 достоверно снизился в группе с ухудшением. Уровни sIL-2R и sIL-6R достоверно снизились у пациентов с ухудшением (табл. 3).

Через 12 мес были обследованы пациенты с улучшением — 12 пациентов (50%), без динамики — 10 пациентов (41,7%). У пациентов с ухудшением течения ЭОП из-за малой выборки (2 пациента) анализ не проводился. Пациенты находились в неактивной фазе. Объем ЩЖ в обеих группах достоверно снизился. Уровень ТТГ нормализовался. Уровень антител к рТТГ оставался высоким. Уровень TGF-β1 в обеих группах достоверно снизился. Достоверных изменений уровней sTNFα-R1 и sTNFα-R2, sIL-2R и sIL-6R не произошло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в среде микроокружения клеток. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая большое количество разнообразных нарушений ее структуры, обеспечивая локальную деструкцию тиреоцитов [22].

Таблица 2. Динамика цитокина TGFβ1, рецепторов цитокинов sTNF-R1, sTNFα-R2, sIL-2R, sIL-6R, антител к рТТГ через 3 месяца после радиойодтерапии в зависимости от течения ЭОП

	Ухудшение 14 пациентов		Без динамики 14 пациентов		Положительная динамика 10 пациентов	
	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес	0 мес	3 мес
CAS (M±SD)	1,86±0,87	3,46±0,69 p=0,005 (0 мес)*	1,33±0,70	1,33±0,70 p=0 (0 мес)*	2,66±0,81	1,50±0,54 p=0,027 (0 мес)*
Объем ЩЖ (M±SD)	28,9±15,5	13,89±0,89 p=0,002 (0 мес)*	33,2±24,2	16,7±10,2 p=0,002 (0 мес)*	25,1±19,6	11,0±5,9 p=0,003 (0 мес)*
ТТГ (M±SD)	1,36±2,23	29,26±38,99 p=0,004 (0 мес)*	0,68±1,52	12,2±14,5 p=0,004 (0 мес)*	3,90±6,8	9,42±5,5 p=0,075 (0 мес)*
Антитела к рТТГ (M±SD)	17,4±12,9	24,09±12,4 p=0,049 (0 мес)*	12,8±10,6	23,9±16,0 p=0,017 (0 мес)*	11,8±9,9	17,6±11,4 p=0,091 (0 мес)*
TGF-β1, пг/мл Медиана [25; 75]	31556,0 25417,4; 35102,2	22666,9 19206,2; 30584,4 p=0,008 (0 мес)*	23600,0 17152,8; 26502,2	17700,0 15900,0; 19534,1 p=0,028 (0 мес)*	20088,5 12200,0; 32451,0	18575,5 11600,0; 25058,8 p=0,916 (0 мес)*
sTNFα-R1, пг/мл Медиана [25; 75]	1223,19 1137,9; 2146,9	1157,7 1057,0; 1539,0 p=0,027 (0 мес)*	1157,0 1014,4; 1578,0	1123,0 894,5; 1303,6 p=0,524 (0 мес)*	1124,5 943,3; 1235,3	928,5 726,0; 1141,0 p=0,012 (0 мес)*
sTNFα-R2, пг/мл Медиана [25; 75]	2784,1 2162,2; 4627,4	2188,7 2062,7; 3378,0 p=0,041, (0 мес)*	2487,8 1944,0; 3936,1	2827,0 2360,6; 4156,0 p=0,878 (0 мес)*	2535,9 1866,0; 3552,0	2179,5 1741,0; 3300,0 p=0,138 (0 мес)*
sIL-2R, пг/мл Медиана [25; 75]	126,9 84,9; 549,2	60,0 47,3; 143,5 p=0,062, (0 мес+)*	99,22 52,5; 409,4	42,82 35,0; 84,9 p=0,500 (0 мес+)*	40,0 28,4; 51,6	23,9 19,6; 28,4 p=0,479 (0 мес)*
sIL-6R, пг/мл Медиана [25; 75]	141,5 128,5; 166,0	129,0 47,3; 143,5 p=0,062, (0 мес)*	187,3 117,7; 187,7	177,3 163,7; 183,0 p=0,500 (0 мес)*	157,0 129,8; 184,3	148,3 112,8; 183,8 p=0,479 (0 мес)*

Примечание: в скобках (*) 0 мес+ — сравнение с исходными данными пациентов через 3 мес.

Разрушающее действие ¹³¹I на ткань ЩЖ оказывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях (1–3 мм) [1]. В литературе широко обсуждается вопрос о возможном ухудшении течения ЭОП после проведения РИТ. Главным лимитирующим фактором проведения РИТ БГ является активность аутоиммунного процесса в орбитах. Согласно клиническим рекомендациям EUGOGO, ETA, ATA [2021], лечение БГ в активную фазу ЭОП (CAS 5–7) только консервативное. В неактивную фазу (CAS 0–2) лечение БГ не отличается от лечения пациентов без ЭОП. В низко активную фазу (CAS 3–4) после РИТ рекомендуется прием преднизолона с целью профилактики обострения ЭОП [20]. В нашем исследовании глюкокортикоиды (ГК) не назначались в связи с дизайном исследования.

ЭОП — это хроническое аутоиммунное заболевание орбиты, осложняющее течение БГ. Ключевую роль в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и ЭОП, играют цитокиноопосредованные механизмы [17].

Цитокины — важнейшие участники сигнальных путей клеток, обеспечивающие процессы регуляции клеточного роста, обмена веществ, выживаемости и апоптоза клеток, межклеточное и межсистемное взаимодействие, позитивную и негативную иммунорегуляцию [23]. Орбитальные фибробласты продуцируют TGF-β1, который стимулирует выработку гликозаминогликанов, а также дифференцировку орбитальных фибробластов в миофибробласты, что определяет развитие фиброза, особенно на поздних стадиях заболевания [24]. С другой стороны, TGF-β1 подавляет экспрессию рТТГ на фибробластах [25]. TGF-β1 оказывает преимущественно супрессорное влияние на динамику иммунного ответа за счет противовоспалительного эффекта, защищающего организм от избыточной продукции макрофагами и другими клетками воспаления цитотоксических соединений, и индуцирует образование Т регуляторных клеток (Tregs) на периферии. TGF-β1 участвует в регуляции иммунного ответа при аутоиммунной патологии ЩЖ, активируя адаптивные

Таблица 3. Динамика цитокина TGF-β1, рецепторов цитокинов sTNF-R1, sTNFα-R2, sIL-2R, sIL-6R, антител к pTTГ через 6 мес после радиоiodтерапии в зависимости от течения ЭОП

	Ухудшение 12 пациентов		Без динамики 23 пациента		Положительная динамика 11 пациентов	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
CAS (M±SD)	2,0±0,82	3,0±0,81 p=0,017 (0 мес)*	1,31±0,77	1,31±0,77 p=0 (0 мес)*	2,57±0,93	1,04±0,58 p=0,00006 (0 мес)*
Объем ЩЖ (M±SD)	28,3±11,1	7,62±4,19 p=0,017 (0 мес)*	28,9±23,7	9,1±8,7 p=0,00002 (0 мес)*	23,25±10,23	7,35±6,41 p=0,0006 (0 мес)*
ТТГ (M±SD)	2,25±5,1	11,51±15,35 p=0,013 (0 мес)*	0,75±1,32	2,5±3,9 p=0,008 (0 мес)*	2,03±4,8	6,39±9,57 p=0,010 (0 мес)*
Антитела к pTTГ (M±SD)	23,9±17,8	26,14±18,98 p=0,017 (0 мес)*	14,9±10,3	15,0±10,9 p=0,493 (0 мес)*	13,1±11,6	18,59±15,9 p=0,056 (0 мес)*
TGF-β1, пг/мл Медиана [25; 75]	25417,0 24738,6; 27381,3	24159,9 22411,3; 26363,2 p=0,500 (0 мес)*	30839,9 17668,5; 35102,1	27278,4 17900,0; 33666,7 p=0,751 (0 мес)*	24888,98 17600,0; 32451,0	24833,5 14800,0; 28075,4 p=0,342 (0 мес)*
sTNFα-R1, пг/мл Медиана [25; 75]	1795,7 1247,0; 2564,2	1189,1 1038,7; 1339,4 p=0,073 (0 мес)*	1115,8 941,1; 1409,6	1129,0 896,0; 1284,5 p=0,130 (0 мес)*	1241,0 1137,9; 2009,0	1152,0 899,0; 1294,0 p=0,038 (0 мес)*
sTNFα-R2, пг/мл Медиана [25; 75]	3166,8 1874,2; 4181,8	2041,0 1816,8; 3496,9 p=0,043, (0 мес)*	2221,3 1826,0; 2754,3	2265,3 1710,5; 2383,5 p=0,875 (0 мес)*	3040,0 2264,0; 3936,7	3246,0 2078,0; 3708,0 p=0,255 (0 мес)*
sIL-2R, пг/мл Медиана [25; 75]	130,9 102,8; 478,9	40,9 20,9; 55,0 p=0,043 (0мес+)*	97,1 60,9; 247,0	90,82 32,9; 247,0 p=0,715 (0мес+)*	160,4 75,4; 437,3	49,5 38,0; 106,5 p=0,067 (0мес)*
sIL-6R, пг/мл Медиана [25; 75]	166,0 141,5; 192,5	145,7 110,2; 163,7 p=0,043, (0мес)*	170,7 140,3; 208,7	182,5 141,5; 215,2 p=0,500 (0мес)*	193,6 157,0; 206,5	163,7 147,5; 173,01 p=0,144 (0мес)*

Примечание: в скобках (*) 0 мес+ — сравнение с исходными данными пациентов через 6 мес.

Tregs. В предыдущем исследовании цитокинового профиля у пациентов с ухудшением течения ЭОП или отсутствием эффекта на фоне проведения иммуносупрессивной терапии высокими дозами ГК мы выявили более низкие показатели цитокина TGF-β1 исходно и их снижение в процессе лечения, что позволило рассматривать данный цитокин как предиктор эффективности лечения ЭОП и прогноза заболевания [18]. В нашем исследовании у пациентов с ухудшением течения ЭОП через 3 и 6 мес после РИТ было выявлено снижение показателя TGF-β1 от исходного по сравнению с пациентами с положительной динамикой ЭОП, а также достоверно более высокий уровень антител к pTTГ. В неактивную фазу ЭОП уровень TGF-β1 приближался к нормальному показателю [18], что свидетельствует о регрессии аутоиммунного процесса.

Роль солибилизованных рецепторов цитокинов до конца не определена. Связывание растворимого рецептора с его лигандом может подавлять его биологическую активность и снижать провоспалительный эффект

цитокина. С другой стороны, увеличение уровня растворимого рецептора противовоспалительного цитокина может явиться компенсаторной реакцией на его дефицит. В нашем исследовании растворимый рецептор провоспалительного цитокина sIL-6R снижался на уровне статистической тенденции у пациентов с ухудшением течения ЭОП после РИТ. Уровень растворимого рецептора противовоспалительного цитокина sIL-2R достоверно снижался у пациентов с ухудшением и без динамики ЭОП после РИТ, что может указывать на активацию аутоиммунного процесса в связи со снижением уровня IL-2. Уровень растворимого рецептора провоспалительного цитокина TNFα (sTNFα-R2), который экспрессируется в определенных популяциях лимфоцитов, включая Т-регуляторные клетки, достоверно снижался у пациентов с ухудшением течения ЭОП через 3 и 6 мес после РИТ. Уровень sTNFα-R1, который стабилизирует TNFα и увеличивает период его полураспада, запускает апоптоз, не имел однозначной тенденции и достоверно снижался

у пациентов с ухудшением и улучшением течения ЭОП через 3 мес после РЙТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокины играют важную роль в развитии, прогрессировании и регрессе ЭОП. На сегодняшний день имеются данные о роли цитокинов в развитии и поддержании воспаления при аутоиммунных заболеваниях, но они достаточно противоречивы и не позволяют однозначно объяснить их патологическое значение. На РЙТ направляются пациенты в неактивную или низкоактивную фазу. Лечение тиреотоксикоза в активную фазу ЭОП только консервативное. При невозможности приема тиреостатических препаратов (аллергические реакции, токсический гепатит, лейкопения, агранулоцитоз) или при наличии компрессионного синдрома проводится тиреоидэктомия. Проведение РЙТ у пациентов с БГ и ЭОП в неактивной фазе или низкоактивной фазе снижает риск активации аутоиммунного воспаления в орбите. С другой стороны, минимальное изменение активности ЭОП после РЙТ всего на 1–2 балла по шкале CAS снижает результативность полученных данных. Наиболее показательной является динамика TGF- β 1. Более низкие исходные показатели TGF- β 1 и их достоверное снижение после РЙТ у пациентов с ухудшени-

ем течения ЭОП, по сравнению с пациентами с положительной динамикой ЭОП, позволяют использовать TGF- β 1 в качестве биомаркера активации аутоиммунного процесса. Растворимые рецепторы sTNF α -R1 и sTNF α -R2, sIL2R и sIL-6R способны нейтрализовать цитокины, препятствуя их доступу к мембранным рецепторам и таким образом выполнять функции конкурирующих антагонистов цитокинов. Снижение или повышение их концентрации будет определять дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и определять персистенцию активности ЭОП. Предикторами ухудшения течения ЭОП после РЙТ также являются персистенция высокого уровня антител к рТТГ и некомпенсированный гипотиреоз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер 123021000041-6.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ross DS. Radioiodine treatment in patients with Graves' disease. In: Bahn R. editor. *Graves' Disease*. New York: Springer NY; 2015. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2534-6_7
- Stan MN, Durski JM, Brito JP, et al. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid*. 2013; 23(5):620-625. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0258>
- Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10):3700-3707. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0747>
- Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, et al. Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: Randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(7):2700-2708. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4542>
- Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1992; 326(26):1733-1738. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199206253262603>
- Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7):2711-2720. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4294>
- Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010; 20(7):777-783. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1634>
- Древал А.В., Цыб А.Ф., Нечаева О.А., и др. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2007. — Т. 3. — №3. — С. 33-40. [Dreval AV, Tsyb AF, Nechaeva OA, Effects of radioiodine therapy on the natural history of Graves' ophthalmopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007; 3(3):33-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20073333-40>
- Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(6):943-950. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03279.x>
- Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(9):5321-5323. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0507>
- Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2010; 20(7):785-793. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1640>
- Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease – Myths and reality. *PLoS One*. 2020; 15(1):e0226495. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226495>
- Lantz M, Planck T, Åsman P, Hallengren B. Increased TRAb and/or low Anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014; 122(02):113-117. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363193>
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(5):612-618. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02143.x>
- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9):3464-3470. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2813>
- Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С., и др. *Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия* / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: МАИ-Принт; 2012. [Sviridenko Nlu, Belovalova IM, Sheremeta MS, et al. *Bolezni Greivsa i endokrinnaia oftal'mopatiia*. Ed. by Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: MAI-Print; 2012. (In Russ.)].
- Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М., и др. Аутоантитела, иммуноглобулины и цитокиновый профиль у пациентов с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 15-23. [Sviridenko NY, Bessmertnaya EG, Belovalova IM, et al. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with graves' disease and graves' orbitopathy. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66(5):15-23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12544>

18. Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г., Беловалова И.М., и др. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у пациентов с эндокринной офтальмопатией и болезнью Грейвса — предиктор эффективности лечения // *Медицинская иммунология*. — 2022. — Т. 24. — №5. — С. 993-1006. [Sviridenko NY, Bessmertnaya EG, Belovalova IM, et al. Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in patients with endocrine ophthalmopathy and Graves' disease: A predictor of treatment efficiency. *Med Immunol*. 2022; 24(5):993-1006. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-TGF-2514>
19. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(4):167-186. doi: <https://doi.org/10.1159/000490384>
20. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(4):G43-G67. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №1. — С. 61-74. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NY, et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of endocrine ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid pathology. *Problems of Endocrinology*. 2015; 61(1):61-74. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561161-74>
22. Yang DD, Gonzalez MO, Durairaj VD. Medical management of thyroid eye disease. *Saudi J Ophthalmol*. 2011; 25(1):3-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2010.10.001>
23. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. — СПб: Фолиант, 2018. С. 10-55 [Simbircev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint Petersburg: Foliant; 2018: P. 10-55 (In Russ.)].
24. Таскина Е.С., Харинцева С.В. Морфофункциональная характеристика и иммунологическая регуляция функции орбитальных фибробластов при эндокринной офтальмопатии // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 183-191. [Taskina ES, Kharintseva SV. Morphofunctional characteristics and immunological regulation of the orbital fibroblasts function in endocrine ophthalmopathy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018; 14(4):183-191 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/ket10147>
25. Kajdaniuk D, Marek B, Niedziółka-Zielonka D, et al. Transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) i naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) we krwi ludzi zdrowych i chorych z orbitopatią Gravesa — nowy mechanizm działania glikokortykosteroidów? *Endokrynol Pol*. 2014; 65(5):348-356. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0048>

Рукопись получена: 08.04.2023. Одобрена к публикации: 04.08.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шеремета Марина Сергеевна**, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Бессмертная Елена Григорьевна, к.м.н. [Elena G. Bessmertnaya, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5910-6502>; SPIN-код: 1273-3426; e-mail: bessmertnaya.eg@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

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

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

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; SPIN-код: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шеремета М.С., Бессмертная Е.Г., Елфимова А.Р., Бабаева Д.М., Беловалова И.М., Свириденко Н.Ю. Клинико-иммунологические предикторы течения эндокринной офтальмопатии после радиоiodтерапии болезни Грейвса // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 16-24. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13293>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremeta MS, Bessmertnaya EG, Elfimova AR, Babaeva DM, Belovalova IM, Sviridenko NYu. Clinical and immunological predictors of Graves' orbitopathy after radioiodine therapy of Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(5):16-24. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13293>

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФОСФАТУРИЧЕСКИХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ, СЕКРЕТИРУЮЩИХ ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23: РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ 40 СЛУЧАЕВ



© С.А. Гронская^{1*}, Ж.Е. Белая¹, Л.Я. Рожинская¹, Г.А. Мельниченко¹, Т.А. Дубовицкая¹, Е.О. Мамедова¹, С.С. Родионова², Ю.В. Буклемишев², Е.А. Пигарова¹, М.В. Дегтярев¹, Д.М. Бабаева¹, В.П. Владимиров¹, Н.В. Тарбаева¹, С.С. Серженко¹, А.Ю. Григорьев¹, Л.К. Дзеранова¹, В.Ю. Карпенко², А.Л. Карасев², Р.Н. Федотов³, И.Н. Ульянова¹, Н.В. Торопцова⁴, О.М. Лесняк⁵, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

⁵Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Опухоль-индуцированная остеомаляция — это редкое приобретенное заболевание, проявляющееся гипофосфатемической остеомаляцией, связанной с избыточной секрецией фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23). ФРФ23 в норме секретируется костной тканью (остеоцитами) и регулирует обмен фосфора, способствуя его выведению почками, то есть является неклассическим гормоном.

ЦЕЛЬ. Представление клинического опыта по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с опухоль-индуцированной остеомаляцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В наблюдение были включены 40 пациентов с клинически диагностированной опухоль-индуцированной остеомаляцией, у 34 из которых опухоль была локализована, 27 прооперированы и 21 достигли стойкой ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста составила 48 [41; 63] лет на момент диагностики, 43% пациентов — мужчины, время от первых симптомов до установления диагноза составило 8 [4; 10] лет. Лабораторно у пациентов отмечались гипофосфатемия — 0,47 [0,4; 0,53] ммоль/л, снижение индекса реабсорбции фосфатов — 62 [52; 67]% и повышение активности щелочной фосфатазы — 183 [112; 294] Ед/л. На момент установления диагноза все пациенты имели множественные патологические переломы, передвигаться полностью самостоятельно могли лишь 10%, при этом все испытывали болевой синдром, в том числе 77,5% больных охарактеризовали боль выше 8 баллов (по 10-балльной шкале). Среди методов, используемых для обнаружения опухолей, самыми чувствительными оказались сцинтиграфия с тектритидом с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) — 71,4% (20/28) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) — 90% (18/20). В 35% случаев опухоль была локализована в мягких тканях и в 65% — в костной ткани; при этом наиболее часто опухоль выявлялась в нижних конечностях, далее по частоте следовала локализация в голове. У 18 из 40 пациентов в настоящее время отсутствует ремиссия, и они получают консервативное лечение (препараты фосфора и альфакальцидол (n=15) и бурсумаб (n=3)). В случае достижения ремиссии (n=21) наблюдались регресс клинической симптоматики и восстановление костной и мышечной массы. Широкое иссечение опухоли без предварительной биопсии приводило к наилучшему проценту ремиссии — 87%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опухоль-индуцированная остеомаляция наиболее часто встречается у лиц средней возрастной группы, характеризуется тяжелым поражением костной и мышечной ткани с развитием множественных переломов, мышечной слабости и выраженного болевого синдрома. При лабораторной диагностике следует обращать внимание на гипофосфатемию, снижение индекса реабсорбции фосфатов и повышенную активность щелочной фосфатазы. Применение методов функциональной диагностики с препаратами, связывающимися с рецепторами соматостатина 2А подтипа, и МРТ с контрастным усилением являются наиболее точными методами топической диагностики. В случае локализации опухоли рекомендуется широкое иссечение без предварительной биопсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипофосфатемия; фосфор; остеомаляция; опухоль; ФРФ23; остеопороз, паратиреоидный гормон (ПТГ).

CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FGF23 SECRETING TUMORS: SERIES OF 40 CLINICAL CASES

© Sofia A. Gronskaja^{1*}, Zhanna E. Belaya¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Galina A. Melnichenko¹, Tatiana A. Dubovitskaya¹, Elizaveta O. Mamedova¹, Svetlana S. Rodionova², Yuri V. Buklemishev², Ekaterina A. Pigarova¹, Mikhail V. Degtyarev¹, Diana M. Babaeva¹, Victoriya P. Vladimirova¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Sergei S. Serzhenko¹, Andrey Yu. Grigoriev¹, Larisa K. Dzeranova¹, Vadim Yu. Karpenko², Anatoly L. Karasev², Roman N. Fedotov³, Irina N. Uliyanova¹, Natalia V. Toroptsova⁴, Olga M. Lesnyak⁵, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹



¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Tumor-induced osteomalacia is an acquired rare disease manifested by hypophosphatemic osteomalacia due to excessive secretion of fibroblast growth factor 23 (FGF23). FGF 23 is a non-classical hormone secreted by bone tissue (osteocytes) and regulates phosphorus metabolism.

The aim of this work is to present clinical experience in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with tumor-induced osteomalacia.

MATERIALS AND METHODS: 40 patients with clinically-confirmed tumor-induced osteomalacia were included in the study, 34 of whom had the tumor localized, 27 underwent surgical treatment and 21 achieved stable remission.

RESULTS: The median age was 48 [41; 63] years, 43% were men, the time left from the the onset of the disease was 8 [4; 10] years. Biochemical findings were hypophosphatemia 0.47 [0.4; 0.53] mmol/l, a decrease in the tubular reabsorption phosphate 62 [52; 67]%, and an increase in alkaline phosphatase of 183 [112; 294] units/l. At the time of diagnosis, 100% had multiple pathological fractures, only 10% could move independently, and 77.5% classified the pain as unbearable (8–10 points according to the 10-point pain syndrome scale). Among the methods used to detect tumors, the most sensitive were scintigraphy with tectrotide with SPECT/CT 71.4% (20/28) and MRI 90% (18/20). In 35% of cases, the tumor was localized in soft tissues and in 65% in bone tissue; The tumor was most often detected in the lower extremities, followed by the head in frequency of localization. 18 patients currently have no remission and they receive conservative treatment (phosphorus and alfacalcidol n=15 and burosumab n=3). In case of achieving remission (n=21), regression of clinical symptoms and restoration of bone and muscle mass was observed. Extensive excision of the tumor without prior biopsy resulted in the best percentage of remission — 87%.

CONCLUSION: Tumor-induced osteomalacia is characterized by severe damage to bone and muscle tissue with the development of multiple fractures, muscle weakness and severe pain syndrome. In laboratory diagnostics, attention should be paid to hypophosphatemia, a decrease in the tubular reabsorption phosphate index and increased alkaline phosphatase. The use of functional diagnostic methods with a labeled somatostatin analogue to the subtype 2 receptor and MRI with contrast enhancement are the most accurate methods of topical diagnostics. In case of localization of the tumor, a wide excision without a preliminary biopsy is recommended.

KEYWORDS: hypophosphatemia; phosphorus; osteomalacia; tumor; FGF23; osteoporosis; parathyroid hormone; (PTH).

ВВЕДЕНИЕ

Опухоль-индуцированная остеомалация — редкое приобретенное заболевание, проявляющееся гипофосфатемией и связанными с ней осложнениями. Причиной является фосфатурическая мезенхимальная опухоль (ФМО), которая секретирует фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) [1]. ФРФ23 обладает эндокринными свойствами и приводит к потере фосфатов через почки, а также снижению выработки и усилению катаболизма 1,25-дигидроксивитамина D [2]. У здорового человека способностью секретировать ФРФ23 обладают остециты. Опухоли гетерогенны, но их объединяют мезенхимальное происхождение, а также способность секретировать ФРФ23 [3–5]. Гиперсекреция ФРФ23 описана для ряда доброкачественных (атерома, гемангиоперицитомы и др.) [6–10] и, реже, злокачественных (рак предстательной железы, рак молочной железы, анапластический рак щитовидной железы, рак толстой кишки, мелкоклеточный рак легкого) опухолей [1, 11–18].

Распространенность из-за редкости случаев изучена недостаточно. В 2022 г. вышел метаанализ, объединяющий клиническое описание 1725 случаев со всего мира [19], согласно которому у мужчин заболевание регистрировалось чаще и протекало с большим количеством переломов, чем у женщин. Заболеваемость опухоль-индуцированной остеомалацией была оценена в 2015 г. в Японии [20] и составила 0,04:100 000 человек в год, что намного реже, чем заболеваемость схожим

по клинической картине X-сцепленным гипофосфатным рахитом (XLH), которая составляет 5:100 000 новорожденных [21]. Необходимо отметить спорадичность проспективных исследований ФРФ23-секретирующих опухолей в мировой практике и небольшие размеры выборки, что подчеркивает значимость этой работы [22–28]. Опухолевая остеомалация встречается, как правило, во взрослом возрасте и требует тщательной дифференциальной диагностики.

Заболевание протекает тяжело за счет гиперсекреции ФРФ23. Возможно метастазирование в случае повреждения целостности образования. У пациентов наблюдаются выраженные боли в костях (до 99,3%), множественные переломы (до 79%), уменьшение в росте (до 69%), генерализованная миопатия (до 65%), а также ряд неспецифических симптомов [1–3, 22, 23]. Заболевание диагностируется в среднем спустя 4–8 лет после начала симптомов. Это связано с несколькими факторами. Во-первых, редкое определение уровня фосфора в крови. Во-вторых, во всем мире отмечается низкая осведомленность врачей о ФРФ23-опухолях. В-третьих, неспецифичность симптомов усложняет диагностику. В-четвертых, измерение ФРФ23 в сыворотке доступно лишь в ограниченном числе стран [3, 24, 25].

Помимо поздней диагностики, остается значительное количество нерешенных клинических проблем, связанных с трудностями локализации образований и отсутствием клинических рекомендаций по лечению.

Локализация опухолей, продуцирующих ФРФ23, строится поэтапно и включает функциональную, анатомическую визуализацию и, при возможности, селективный забор крови с определением концентраций ФРФ23. Для функциональной визуализации применяют методы, основанные на средстве диагностических радиофармпрепаратов (РФП) к опухолевым рецепторам (соматостатиновые 2A типа SSTR2A): сцинтиграфия с РФП (99mTc-тектротид, 111In-октреотид) либо позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ, ПЭТ/КТ) с РФП (соли галлия: Ga DOTATATE/DOTATOC/DOTANOC) [26, 27]. Широко используемый препарат для поиска новообразований — 18F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) — не показал успешных результатов в диагностике ФРФ23-опухолей. Использование 18F-ФДГ обладает меньшей чувствительностью по сравнению со сцинтиграфией, а лучшим визуализирующим методом считается ПЭТ/КТ с Ga DOTATATE [26, 27]. Также отметим, что 21% опухолей не имеют на своей поверхности рецепторов SSTR2A, а значит, их поиск на данный момент затруднен [1, 2]. Для анатомической визуализации, в зависимости от расположения и природы опухоли, применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ). Селективный забор крови с определением концентраций ФРФ23 был предложен как вариант диагностики в сомнительных случаях и уже показал свою эффективность [28, 29].

При поэтапном подходе удается диагностировать около 70% опухолей [1, 2], а комбинация различных методов визуализации с селективным забором крови, вероятно, могла бы повысить чувствительность. Из 1725 описанных в мире случаев опухоли были выявлены у 1493 (87%) пациентов [19]. Образования обнаруживаются в мягких тканях (55%) или в костях (45%) любой локализации. Чаще поражаются нижние конечности, голова и суставы. Размеры небольшие и составляют 1–2 см [30].

Полное излечение пациента возможно в случае радикального удаления опухоли, в отличие от врожденных форм остеомалации [30, 31]. Отсутствие ремиссии наблюдается при невозможности удалить патологический очаг, а рецидивы встречаются при нерадикальном хирургическом лечении и малигнизации образования. В таких случаях показана медикаментозная терапия.

Прогноз после постановки диагноза в основном зависит от локализации опухоли, степени злокачественности и стратегии лечения [1, 32]. Консервативная терапия (активные и нативные формы витамина D, а по показаниям препараты фосфора) назначается, если опухоль неоперабельна или не локализована, а также при подготовке к оперативному лечению. Однако эти лекарства могут приводить к вторичному и третичному гиперпаратиреозу, а затем к хронической почечной недостаточности [33]. За рубежом разработан и применяется препарат Буросуаб, являющийся человеческим моноклональным антителом к ФРФ23.

ЦЕЛЬ

Целью настоящей работы стал анализ клинических проявлений, лабораторных изменений и диагностических возможностей методов локализации ФМО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проведено несравнительное проспективное одноцентровое исследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью с 2016 по 2022 гг. Источниками информации являлись данные обследования и анкетирования пациентов, а также медицинская документация (истории болезней и амбулаторные карты).

Критерии включения: мужской и женский пол, возраст более 18 лет, клинический диагноз «Фосфопеническая форма остеомалации опухолевого генеза» (E83.3 Нарушения обмена фосфора или M83.8 Другая остеомалация у взрослых). Диагноз устанавливался при совокупности типичных клинических, лабораторных и инструментальных признаков ФРФ23-продуцирующей опухоли [1, 34], при исключении иных причин потери фосфатов.

Критерии исключения: гипофосфатемическая остеомалация, вызванная другими причинами. Исключались пациенты с острыми состояниями (алкалоз, ацидоз, передозировка инсулином, декомпенсированный сахарный диабет, синдром «голодных костей», рефидинг-синдром, цирроз, острая почечная и печеночная недостаточность); потерями фосфора с мочой (синдром Фанкони, первичный гиперпаратиреоз); нарушениями абсорбции фосфора в ЖКТ (алкоголизм, мальабсорбция, прием антацидов, дефицит питания); выраженным дефицитом витамина D; лекарственной гипофосфатемией, вызванной внутривенным введением препаратов железа; наследственными рахитами; заболеваниями крови.

Собирались информация и оценивались следующие признаки.

1. Общие характеристики пациентов. Возраст, пол, время от появления симптомов заболевания до установления диагноза (в годах), рост, масса тела, индекс массы тела, наследственность по заболеваниям костей и почек.
2. Качество жизни. Проводилось анкетирование пациентов. Использовался Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D), где 3 балла означали «выраженные нарушения», 2 — «умеренные нарушения», 1 — «нет нарушений». Оценивалась визуальная аналоговая 10-балльная шкала боли.
3. Лабораторные тесты. В крови измерялись концентрации фосфора неорганического, креатинина, кальция сыворотки, альбумина сыворотки, активность щелочной фосфатазы на аппарате Abbott ARCHITECT, расчет кальция скорректированного на альбумин по формуле: измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + 0,02 × (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)), уровни интактного паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа (Сtx) методом электрохемилюминесцентного анализа на аппарате Cobas Рош, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) LIAISON XL (DiaSorin). В моче определяли концентрации фосфора, креатинина (Abbott ARCHITECT). Производился расчет СКФ по формуле СКД-EPI, расчет индекса тубулярной реабсорбции фосфатов по формуле:

$$\left[1 - \left(\frac{\text{фосфор разовой мочи (ммоль/л)}}{\text{креатинин разовой мочи (ммоль/л)}} \times \left(\frac{\text{креатинин плазмы либо сыворотки (ммоль/л)}}{\text{фосфор плазмы либо сыворотки (ммоль/л)}} \right) \right) \right] \times 100$$

4. Визуализирующие тесты. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga Gallium-DOTATOC/DOTATATE, соматостатин-рецепторная сцинтиграфия с тектритидом, МСКТ, МРТ.
5. Хирургическое лечение. Степень резекции (широкая, краевая, выскабливание), наличие местных рецидивов, отдаленных метастазов, повторные операции.
6. Консервативная терапия. Прием препаратов активных метаболитов витамина D, нативный витамин D, препараты фосфора, препараты кальция, Буросумаб; дозы, длительность приема.
7. Костная система. Наличие, количество, степень, локализация переломов, псевдопереломов, деформаций скелета; снижение в росте за жизнь (в см); показатели рентгеновской денситометрии (минеральная плотность костной массы, T/Z-score, TBS) на аппарате GE Lunar iDXA.
8. Мышечная масса. Диагностику саркопении выполняли с помощью методики, рекомендованной Европейской рабочей группой по изучению саркопении (EWGSOP) [5]. Оценивают мышечную массу, силу и работоспособность. Для оценки массы скелетных мышц использовали рентгеновскую денситометрию с оценкой индекса скелетных мышц (ASMI или ИАСМ) в $\text{кг}/\text{м}^2$.

Нормальной величиной считали для мужчин более $7,25 \text{ кг}/\text{м}^2$, для женщин — более $5,45 \text{ кг}/\text{м}^2$. Силу мышц определяли с помощью кистевого динамометра с ручным захватом (МЕГЕОН-34090). Измерения выполнены на обеих руках. За результат принимали среднее значение трех последовательных измерений. Нормальной величиной мышечной силы считали для мужчин — более 27 кг, для женщин — более 16 кг. Работоспособность оценивалась с помощью теста с ходьбой на короткое расстояние (4 м). Под нормальной работоспособностью мышц понимали скорость ходьбы не менее $0,8 \text{ м}/\text{с}$ как для мужчин, так и для женщин. Снижение только мышечной силы скелетной мускулатуры свидетельствовало о высокой вероятности наличия у пациента саркопении (probable sarcopenia — предполагаемая саркопении). Для подтверждения диагноза необходимо было сочетание снижения мышечной силы скелетной мускулатуры и ИАСМ. Одновременное снижение ИАСМ, мышечной силы и работоспособности скелетной мускулатуры свидетельствовало о наличии тяжелой саркопении [5].

9. Биохимической ремиссией считалось отсутствие гипофосфатемии в течение 12 мес.

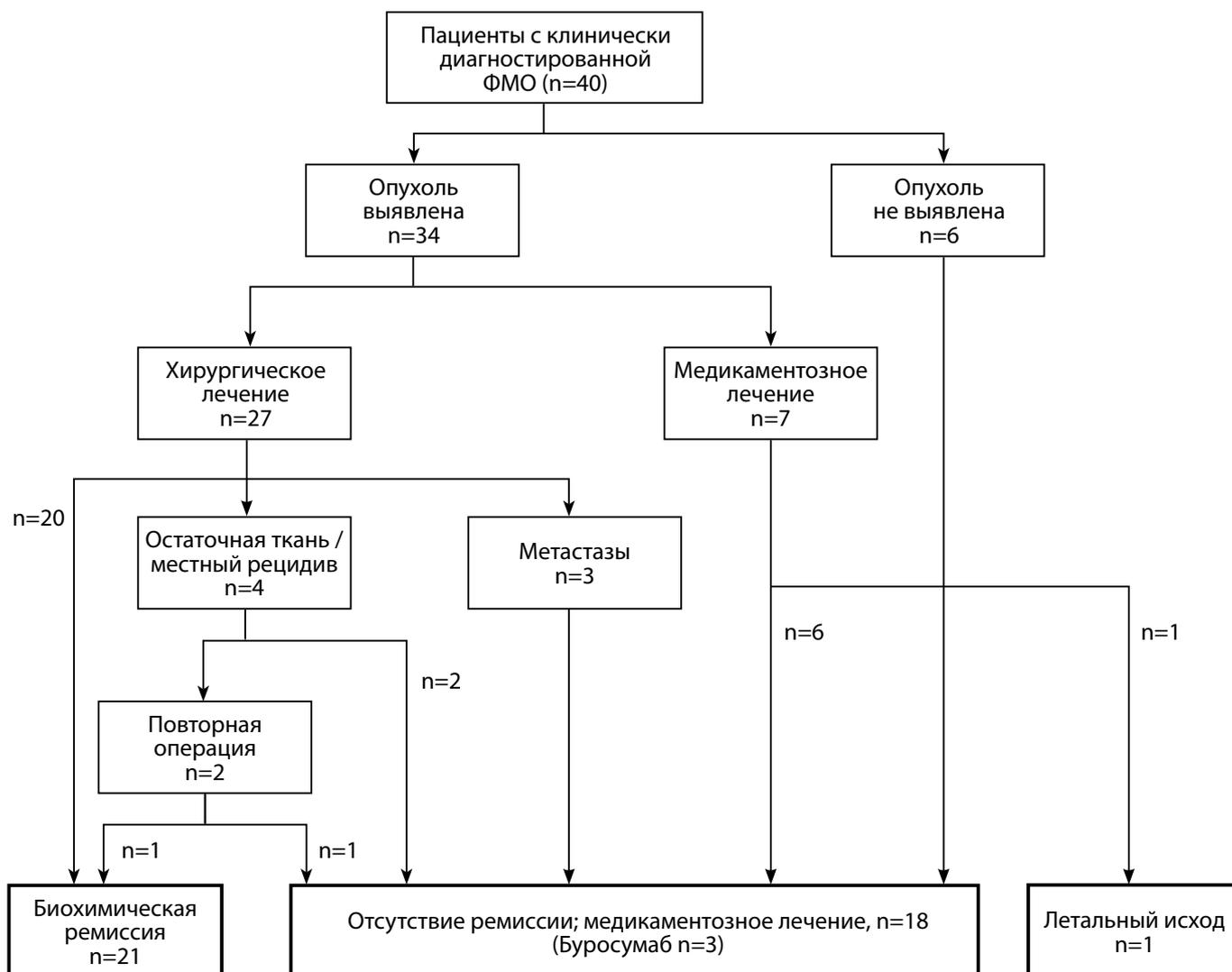


Рисунок 1. Распределение пациентов в ходе исследования. Наблюдались 40 пациентов, и 21 из них достигли ремиссии.

Таблица 1. Клинико-возрастные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты (n=40)	Мужчины (n=17)	Женщины (n=23)
Возраст, лет	48 [41; 63]	47 [43; 58]	50 [41; 65]
Рост, см	157 [148; 166]	173 [165; 178]	150 [147; 154]
Вес, кг	77 [51; 84]	82 [78; 98]	60 [48; 77]
ИМТ, кг/м ²	28 [22; 33]	28 [25; 30]	24 [22; 33]
Длительность заболевания, лет	8 [4; 10]	8 [4; 10]	8 [3,5; 10]

Примечание. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Анализ данных производился в пакете статистических программ IBM SPSS Statistics Base (SPSS, США). Описательная статистика: распределение количественных признаков считалось нормальным, если по результатам расчета критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка отмечались значения $p > 0,05$. Поскольку количественные признаки были распределены ненормально, то для описательной статистики данные представлены в виде медианы и 1-го, 3-го квартилей. Качественные параметры представлены в процентах. Для оценки изменений количественных параметров в независимых выборках, имеющих неправильное распределение переменных, использовался критерий Манна–Уитни. Различия между двумя группами, имеющими нормальное распределение, сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения параметров в зависимых выборках, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовался критерий Вилкоксона. Различия между двумя или тремя группами сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости (p) меньше 0,05. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения диагноз фосфопенической остеомалации верифицирован у 40 пациентов. Опухоль выявлена у 34 человек (85%), и 27 (79%) подверглись хирургическому лечению, а 21 (78%) из них достигли ремиссии (рис. 1).

За время исследования зарегистрирован 1 случай смерти, когда пациентка скончалась от дыхательной недостаточности ввиду выраженной деформации грудной клетки, и 1 случай жизнеугрожающего гемолиза эритроцитов с уровнем гемоглобина 37 г/л, потребовавший срочного переливания крови. На момент последнего визита 18 пациентов (45%) лечились консервативно, в том числе 3 пациента получали Буросуаб.

Общие характеристики пациентов

Возраст (Me [Q1; Q3]) на момент обследования составил 48 [41; 63] лет (мин. 19; макс. 73 года). Семнадцать пациентов (43%) — мужчины. Время от появления симптомов до установления диагноза (Me [Q1; Q3]) составило 8 [4; 10] (мин. 2; макс. 24 года) (табл. 1). Кроме того, зафиксированы осложнения, связанные с избытком ФРФ23: вторичный гиперпаратиреоз — $n=13$ (33%), нефролитиаз — $n=11$ (28%), анемия — $n=9$ (23%).

Качество жизни.

Согласно шкале EQ-5D, был рассчитан индекс EQ-5D (табл. 2). Исходно медиана индекса составила -0,074, а спустя 12 мес ремиссии — 0,624 ($p=0,005$). Медиана Δ индекса EQ-5D составила 0,55 [0,49; 0,82], что означает выраженный эффект. Интерпретация эффективности лечения по индексу EQ-5D проводилась в соответствии с его градацией: минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D соответствовало разнице показателей до и после лечения, равной 0,10. $\Delta EQ-5D < 0,10$ означало отсутствие эффекта; $0,10 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,24$ — минимальный эффект; $0,24 < \Delta EQ-5D < 0,31$ — удовлетворительный эффект; $\Delta EQ-5D \geq 0,31$ — выраженный эффект [35–37].

Таблица 2. Динамика значений опросника EQ-5D у пациентов с ФРФ23-опухолью

Группа больных	Число обследованных больных	EQ-5D-индекс*, Me [Q1; Q3]	P-value
До лечения	29	-0,074 [-0,074; 0,081]	0,005
Ремиссия 12 мес	13	0,624 [0,48; 0,779]	

*Оценивались 5 разделов опросника EQ-5D. Опросник описывает проблемы, связанные с D1 — перемещением индивидуума в пространстве, D2 — уходом за собой, D3 — привычной повседневной деятельностью, D4 — определением наличия боли или дискомфорта, D5 — наличием депрессии. Каждый раздел оценивался в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 — нет нарушений, 2 — есть умеренные нарушения, 3 — есть выраженные нарушения. В результате каждый пациент получал свой профиль качества жизни, например: 22331. Теоретически было возможно получение 245 вариантов состояний здоровья. Далее определяется индивидуальный EQ-5D-индекс — согласно таблице, составленной по результатам опроса репрезентативной выборки европейской и азиатской популяции. EQ-5D-индекс определяется от состояния полного здоровья, принятого за «1», до состояния смерти, принятого за «0». Однако некоторые состояния здоровья оценивались респондентами «хуже смерти», поэтому имели отрицательные значения [36].

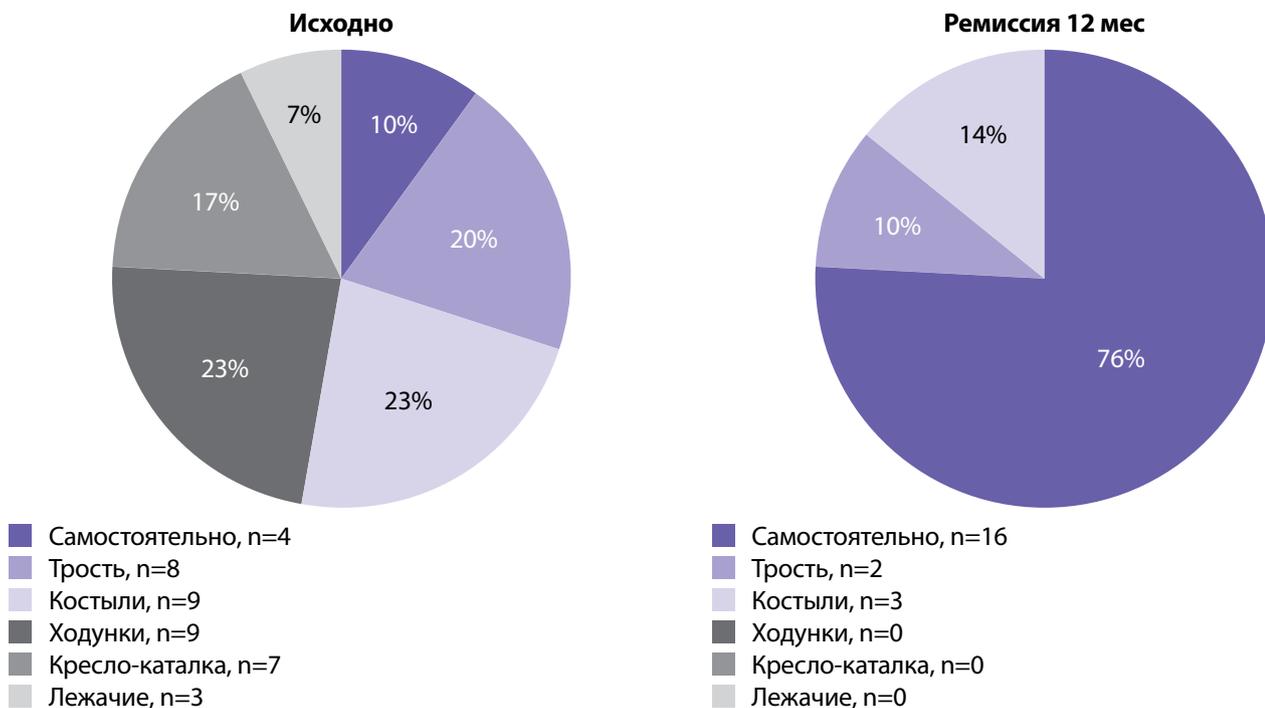


Рисунок 2. Использование вспомогательных средств для передвижения исходно (n=40) и в период ремиссии (n=21).

Аналогичная динамика отмечалась и по другим критериям, в частности по возможности передвигаться самостоятельно (рис. 2): исходно лишь 10% (4 из 40) могли передвигаться самостоятельно без помощи средств опоры, а после достижения ремиссии — 76% ($p < 0,001$).

Кроме того, пациентам предлагалась визуальная аналоговая 10-балльная шкала боли. Оценивая интенсивность боли в течение настоящего заболевания, подавляющее большинство исследуемых называли высокие дескрипторы боли: 93% (38 из 40) указывали на интенсивность боли 5 баллов и выше, а 77,5% (31 из 40) — выше 8 баллов (рис. 3). После достижения ремиссии у 100% обследуемых боль не превышала 5 баллов, а 61,9% говорили об отсутствии боли (1–2 балла) ($p < 0,001$).

Лабораторные тесты

Лабораторно исходно определялись гипофосфатемия, низкий индекс тубулярной реабсорбции фосфатов,

высокая активность щелочной фосфатазы и низко-нормальные концентрации 25-гидроксивитамина D. Уровни кальция, креатинина, остеокальцина, С-концевого телопептида (Стх) находились в пределах референсных интервалов (табл. 3).

У 13 (33%) пациентов наблюдалось повышение концентраций ПТГ, на фоне нормокальциемии — n=7 (53,8%) и гиперкальциемии — n=6 (46,2%).

Визуализирующие тесты

У пациентов проводился поиск опухолей. Соблюдались этапность, т.е. сначала проводилась функциональная визуализация. Либо с помощью сцинтиграфии всего тела с мечеными технецием-99m аналогами соматостатина (99mTc-тектротид — чувствительность к SSTR2a/b и SSTR5, в меньшей мере к SSTR3), дополненной ОФЭКТ/КТ зоны интереса, либо с помощью ПЭТ/КТ с РФП, мечеными галлием-68: DOTA-TATE (чувствительность к SSTR2a и SSTR2b)

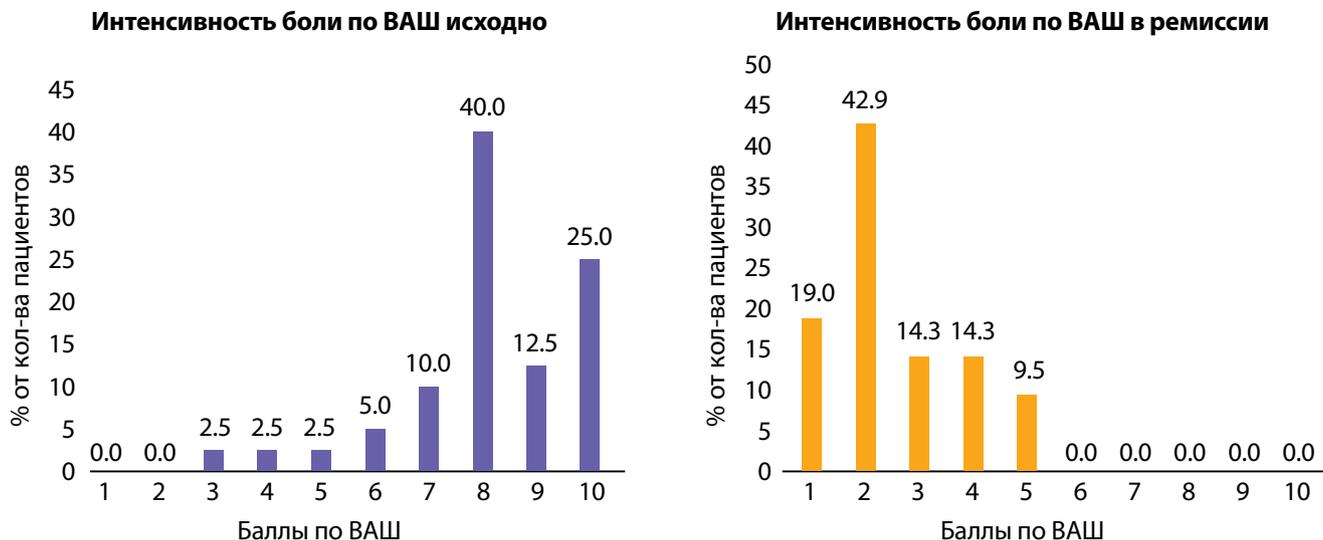


Рисунок 3. Интенсивность боли по ВАШ исходно (n=40) и в период ремиссии (n=21).

Таблица 3. Лабораторные характеристики пациентов

Показатель	Все пациенты (n=40)	Мужчины (n=17)	Женщины (n=23)	P-value
Фосфор сыворотки, ммоль/л (0,74–1,52)	0,47 [0,4; 0,53]	0,47 [0,39; 0,49]	0,49 [0,4; 0,58]	0,14
Общий кальций сыворотки, ммоль/л (2,15–2,55)	2,33 [2,21; 2,48]	2,35 [2,26; 2,42]	2,3 [2,19; 2,53]	0,6
Креатинин сыворотки, мкмоль/л (50–98)	64,8 [58; 72,3]	71,8 [65,2; 83,1]	62 [54; 67]	0,25
25-гидроксивитамин D, нг/мл (>30)	28 [18,5; 36]	29 [24,8; 41,5]	27 [18; 34]	0,9
C-концевой телопептид, нг/мл	0,6 [0,39; 0,93]	0,6 [0,46; 0,99]	0,48 [0,35; 0,88]	0,834
Остеокальцин, нг/мл (15–46)	24 [16,74; 40,18]	24,76 [20; 33,61]	23,23 [14,61; 52,2]	0,25
ПТГ, пг/мл (15–65)	59 [36; 114]	46,46 [31,98; 73]	81 [43,98; 153]	0,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л (40–150)	183 [112; 294]	196 [147,5; 280,5]	156 [99; 267,5]	0,4
Фосфор разовой мочи, ммоль/л (12,9–43,9)	19,47 [13,15; 33]	26,5 [21,95; 36,84]	14,77 [12,44; 30]	0,75
СКФ (ЕП) (>60 мл/мин/1,73 м ²)	102 [86; 112]	107 [90; 112]	102 [84; 112]	0,11
Индекс реабсорбции фосфатов, % (85–95%)	59 [50,17; 72,25]	62 [52; 67]	58 [48,45; 72,5]	0,75

Примечание. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3].

и DOTA-NOC (чувствительность к SSTR3 и SSTR5). На следующем этапе, после обнаружения SSTR-позитивного очага, проводилась анатомическая визуализация методами МРТ и МСКТ с внутривенным контрастированием. Чувствительность методов функциональной визуализации составила 53,8% (7/13) для ПЭТ/КТ, 71,4% (20/28) для сцинтиграфии всего тела с ОФЭКТ-КТ. Среди методов второго этапа диагностики наибольшей чувствительностью обладала МРТ 90% (18/20), а для МСКТ — это 63% (17/27).

Размер и расположение новообразований

Опухоль найдена у 85% (34/40) пациентов (рис. 4). Из них в мягких тканях располагалась 35% опухолей (12/34), а в костях — 65% (22/34). Размер опухолей до 10 мм обнаружен у 20% (7/34), 10–20 мм — у 56% (19/34), а более 20 мм — у 24% (8/34) пациентов.

Хирургическое лечение

Среди 27 пациентов, перенесших операцию, 20 человек (74%) достигли биохимической ремиссии после первой операции (см. рис. 1). Одна пациентка повторно прооперирована по поводу остаточной ткани через 1 нед после 1-й операции, что привело к общей частоте ремиссии у 21 человек (78%). У 3 (11%) пациентов были обнаружены отдаленные метастазы после первой операции. Отметим, что именно эти пациенты подвергались предоперационной биопсии. У оставшихся 3 человек (11%) обнаружены местные рецидивы, видимо, ввиду нерадикально проведенного хирургического вмешательства.

При анализе исходов в зависимости от объема хирургического вмешательства (рис. 5) частота ремиссии была самой высокой у тех, кто получил широкое иссечение (20/23, 87%). Резекция по краю опухоли (1/2, 50%), проведенная двум пациентам, показала сомнительные результаты, т.к. у обоих после первой операции не было ремиссии, но повторная операция привела к ремиссии у одного пациента. Выскабливание, по нашим данным, к ремиссии не привело (0/2, 0%).

Если опухоль обнаруживалась в конечностях, то частота наступления ремиссии была выше — 64% для нижних конечностей и 67% для верхних, что, по-видимому, связано с большими возможностями для широкого иссечения. Опухоли, располагающиеся в голове и в области таза, показали меньший процент ремиссии — 50 и 33% соответственно.

Семь пациентов с обнаруженными опухолями не подверглись хирургическому вмешательству из-за метастазов (n=1), предпочтения пациента (n=1), потенциальных хирургических осложнений (n=4), смерти пациента (n=1).

Консервативная терапия

Все пациенты получали препараты альфакальцидола, медиана доз 3,5 [3; 4] мкг/сут (мин. 1, макс. 8), и колекальциферола — 2000 [2000; 2000] МЕ/сут. Чтобы поддержать уровень фосфора в ниже-нормальном диапазоне, препараты фосфора потребовались 29 (73%) пациентам в дозе 1,44 [1,44; 1,65] г/сут (мин. 1,2, макс. 2,5). Такая терапия позволила достичь снижения симптомов

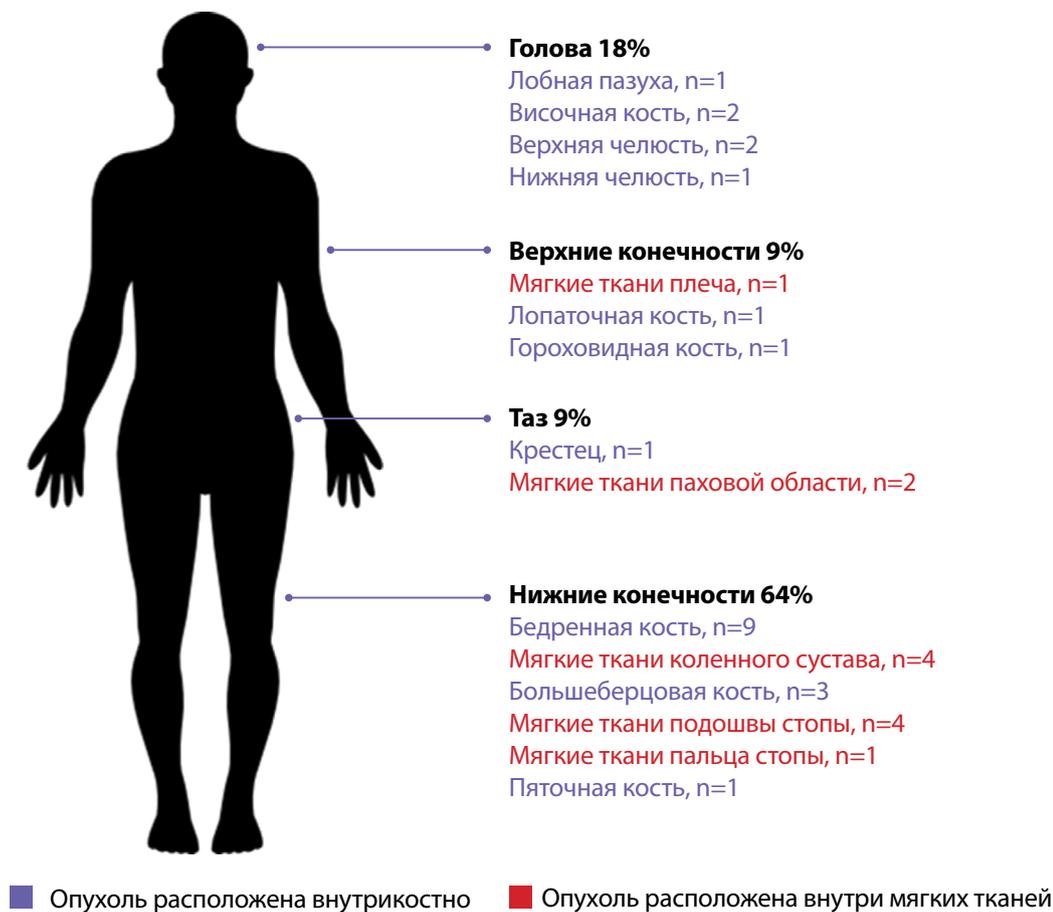


Рисунок 4. Локализация ФРФ23-образований.

у большинства пациентов (n=28), однако биохимической ремиссии — лишь у малой части (n=8 (20%)).

Трем пациентам был назначен Буросумаб, поскольку терапия препаратами альфакальцидола и фосфора не привела к улучшению состояния (n=3). Возраст пациентов, получающих Буросумаб, составил 53, 48 и 45 лет, 2 мужчин и 1 женщина. Самый длительный период приема препарата составил 1 год в дозе 0,6 мг/кг в месяц,

2-й пациент принимает препарат 6 мес в дозе 0,5 мг/кг в месяц, 3-й пациент — 4 мес в дозе 1,8 мг/кг в месяц в настоящее время. На фоне Буросумаба, согласно инструкции, отменена терапия препаратами альфакальцидола и фосфора и удалось достичь биохимической ремиссии и выраженного снижения симптомов у всех 3 пациентов. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано.

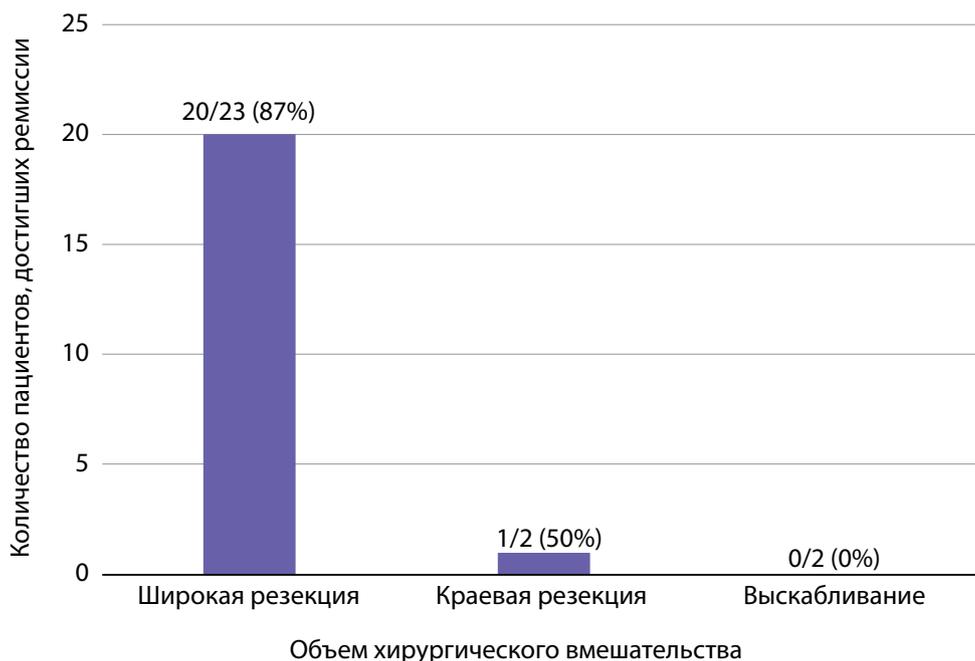


Рисунок 5. Частота наступления ремиссии в зависимости от объема операции.

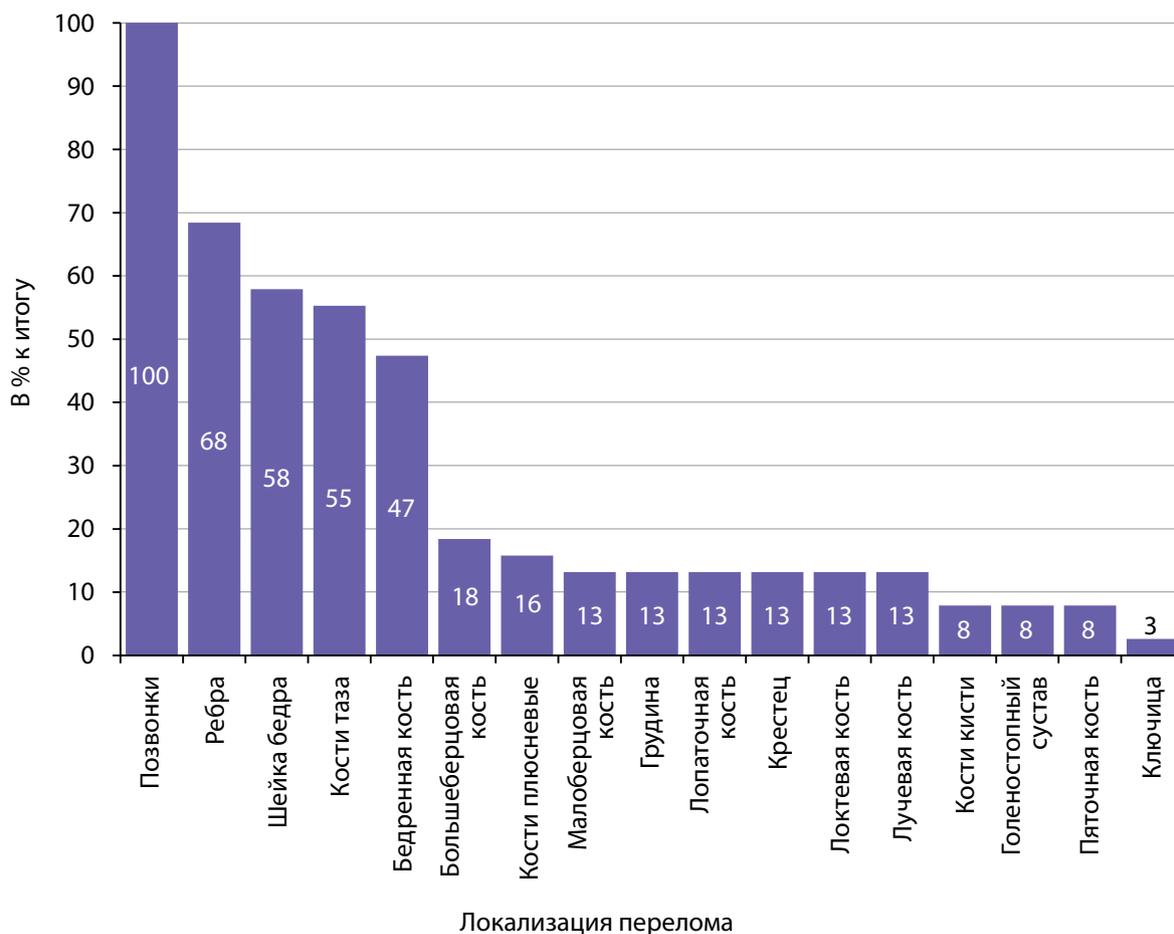


Рисунок 6. Локализация переломов у пациентов с ФРФ23-опухолью.

Костная система

Исходно переломы и снижение роста за жизнь диагностированы у 40 (100%) пациентов. Псевдопереломы выявлены у 15 (38%). Медиана количества переломов у одного человека составила 14 [10; 20]. Их локализация и частота представлены на рисунке 6. Чаще всего фиксировались переломы позвонков, ребер, шейки бедренной кости, костей таза. В случае достижения биохимической ремиссии в течение 12 мес новые переломы не произошли ни у одного пациента.

По данным рентгеновской денситометрии пациентов старше 50 лет исходно не выявлено выраженного снижения минеральной плотности кости (МПК): медиана по T-критерию составила в позвоночнике -0,9, в шейке бедренной кости -2,1. Тем не менее после наступления ремиссии выявлен прирост МПК: в позвоночнике медиана прироста составила 1,9, в шейке бедренной кости — 2,2, что статистически значимо по обеим локализациям (табл. 4).

Кроме того, исходно медиана трабекулярного костного индекса составила 1,285 и была ниже нормы (1,310), а в период ремиссии отмечена нормализация показателя, однако статистически незначимая (табл. 4).

Мышечная система

Снижение мышечной силы (предполагаемой саркопении) по данным кистевой динамометрии исходно выявлено у 10 из 17 пациентов. Снижение массы мышц (т.е. наличие саркопении) по данным индекса скелетных мышц (ASMI или ИАСМ) исходно отмечалось у 1 из 10 дообследованных пациентов. Отмечено увеличение ASMI спустя 12 мес ремиссии: медиана у мужчин возросла с 9,24 [8,3; 9,74] до 11,48 [11,45; 11,51] кг/м², а у женщин — с 6,99 [6,96; 7,65] до 8,13 [7,5; 8,3] кг/м². Судить о статистической достоверности не представляется возможным из-за малого размера выборки. Низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test исходно выявлена у 20 из 22 пациентов.

Таблица 4. Данные рентгеновской денситометрии

Показатель	Исходно Me [Q1; Q3]	Ремиссия Me [Q1; Q3]	P-value
МПК L1–L4, T-score (n=16)	-0,9 [-2,2; 0]	1,0 [0,6; 1,7]	0,046
МПК Ferum Neck, T-score (n=16)	-2,1 [-3,4; -1,25]	0,1 [-1,2; 1,3]	0,043
Трабекулярный костный индекс, TBS (n=16) >1,310	1,285 [1,156; 1,405]	1,374 [1,283; 1,577]	0,225

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом исследовании мы обобщили клинические, лабораторные и инструментальные данные с целью представить мультидисциплинарный взгляд на пациентов с ФРФ23-продуцирующими опухолями. Чаще заболевание встречается у лиц среднего возраста, в равной степени у мужчин и женщин. Диагноз, согласно данному исследованию, верифицируется спустя 8 лет после появления симптомов, что является большим сроком, и у пациентов успевают развиться множественные переломы. В Китае и Японии диагноз верифицируется быстрее, а именно спустя 2,9 и 2,4 года соответственно [3, 25]. Поздняя диагностика, по-видимому, связана с рядом причин. Во-первых, это низкая осведомленность врачей, т.к. заболевание редко встречается. Согласно японским данным, пациенты обращаются к ортопедам (56/88, 63,6%), врачам общей практики (12/88, 13,6%), эндокринологам (3/88, 3,4%), ревматологам (2/88, 2,3%) и неврологам (6/88, 6,8%), а значит, именно их нужно информировать в первую очередь [25]. Во-вторых, неспецифичностью скелетно-мышечных симптомов. В-третьих, отсутствием скрининга фосфора крови и его поздним определением у людей с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Наконец, с недоступностью в России определения ФРФ23, в отличие от Японии, где это возможно с 2019 г.

Поздняя диагностика и прогрессирование заболевания приводят к стремительному снижению качества жизни пациентов, что проявляется выраженным болевым синдромом, неспособностью самостоятельно передвигаться и заниматься повседневной деятельностью, а также нарастают тревожность и депрессия. Все в совокупности ухудшает ситуацию и делает течение заболевания изнуряющим. С другой стороны, в случае успешного лечения болевой синдром исчезает, физические возможности расширяются и качество жизни повышается.

Лабораторные признаки в когорте исследуемых соответствовали ФРФ23-зависимым нарушениям. В случае успешного хирургического лечения уровень фосфора восстанавливался в течение 5–14 дней после операции. В послеоперационном периоде возможен подъем уровня фосфора, что, вероятно, связано с компенсаторными механизмами. В течение года показатели, как правило, нормализовались. Интересно отметить, что у 33% отмечалось повышение уровня ПТГ. Поскольку гипофосфатемия, а также нарушения скелетно-мышечного аппарата встречаются как при первичном гиперпаратиреозе, так и при избытке ФРФ23, то возникает проблема дифференциальной диагностики. Избыток ФРФ23 влечет за собой дефицит активного метаболита витамина D (D-гормона, или 1,25(OH)D₃), что может способствовать развитию вторичного гиперпаратиреоза, а также кальций-чувствительные рецепторы перекрестно реагируют на гипофосфатемия [38], что, в свою очередь, может приводить к повышению ПТГ с гиперплазией околощитовидных желез и даже развитием третичного гиперпаратиреоза. По нашему опыту, в таких случаях наилучшим методом дифференциальной диагностики могло бы служить определение в крови ФРФ23. Если это недоступно, тогда мы предлагаем ориентироваться на следующие параметры. Во-первых, на нормокальциемию, которая более характерна для ФРФ23-зависимых нарушений, во-вторых,

на степень гипофосфатемии, которая чаще более выражена при ФРФ23-зависимых нарушениях. В-третьих, на концентрацию паратгормона, который выше при гиперпаратиреозе.

Различные комбинации визуализирующих тестов позволили найти опухоль у 34/40 пациентов (85%). Не описаны специфические лучевые признаки, и опухоль легко «пропустить», если не соблюдать поэтапный подход: вначале функциональная визуализация, затем анатомическая. Для ФМО характерно наличие единичного SSTR2A-позитивного очага. Если визуализируется два очага и более, то это должно настораживать и может свидетельствовать либо о метастазах (первично не характерны, встречаются после нерадикальной операции либо после биопсии), о злокачественной природе новообразования (встречается очень редко), либо об ошибочном диагнозе и требует дифференциального поиска с неспецифическим разрушением костей (переломами, бурными опухолями, остеомалацией, фиброзным остеитом и др.).

Мы соблюдали этапный подход, т.е. МРТ и МСКТ проводились после функциональной визуализации с прицелом на выявленный SSTR2A-позитивный очаг. По нашим данным, наиболее чувствительными методами оказались сцинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом (71,4% (20/28)) и МРТ (90% (18/20)). В зарубежных работах лидерами являются ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE и сцинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом, ¹¹¹In-октреотидом [26, 27]. Согласно японскому наблюдению 30 пациентов, комбинация двух визуализирующих тестов (ПЭТ/КТ+сцинтиграфия) обладала большей эффективностью (89%) в сравнении с одним методом (72%). Если дополнительно проводился селективный забор крови, то образования обнаруживались в 100% случаев [28, 29]. Высокопольная МРТ и МСКТ позволяют уточнить наличие капсулы или остеосклероза. Их отсутствие предполагает инфильтративный рост опухоли и требует выполнения операции с соблюдением онкологических принципов радикальности и абластичности. Размеры и расположение образований соответствуют зарубежному опыту, т.е. обычно опухоли малых размеров: в 76% (26/34) до 2 см. Располагаются чаще внутрикостно либо в мягких тканях. Природа опухоли остается предметом изучения. Опухоли гетерогенны, имеют мезенхимальную природу. Поэтому в литературе описаны случаи обнаружения ФРФ23-опухолей не только в костях и в мышцах, но и в жировой ткани [10], в околоушной железе [8].

Хирургическое лечение — это метод выбора, и первая операция является главным шансом излечить пациента. Операция должна проводиться в специализированном отделении онкохирургом высокой квалификации. Исход хирургического лечения во многом зависит от локализации образования. Рекомендуется широкая резекция, т.к. это приводит к наивысшему проценту ремиссии: у нас это 87% (20/23), в Японии (ретроспективное наблюдение) — 93,8% (15/16) [25]. Если широкая резекция невозможна, например, из-за локализации опухоли, то обсуждается эффективность краевой резекции. Так, в нашем исследовании ремиссии достиг 1 из 2 прооперированных пациентов, в Японии — 65,2% (15/23). Вариант выскабливания сомнителен, по нашим данным, выскабливание к ремиссии не привело — 0% (0/2). Выскабливание опухоли было выполнено для образований, располагающихся в костях

черепе, где невозможно было выполнить широкую резекцию. Результаты демонстрируют, что опухолевые клетки, оставленные в ране, способны секретировать ФРФ23 и приводить к гипофосфатемии. Отмечено, что не радикальное удаление ФРФ23-опухоли ведет не только к повторному прогрессирующему снижению уровня фосфора крови и нарастанию проявлений остеомалации, но и к прогрессирующему опухолевому процессу [32]. С другой стороны, краевая резекция, по данным ретроспективного японского наблюдения, в малом проценте случаев была эффективна. Возможно, это связано с характером роста опухоли. Гистологически описано, что опухоли гетерогенны и различаются по строению; чаще имеют инфильтративный характер роста, однако встречаются образования с капсулой без инфильтрации окружающих тканей [39]. Согласно нашему и зарубежному опыту, мы не рекомендуем проводить предоперационную биопсию, поскольку она ассоциирована с отдаленными метастазами. Как альтернативный метод за рубежом предлагают проводить селективный забор крови из вен, оттекающих от опухоли и от симметричного участка с определением концентрации ФРФ23 [28, 29].

Остеомалация, индуцированная опухолью, в редких случаях может быть связана со злокачественными новообразованиями, такими как рак предстательной железы [12, 13], рак молочной железы [14], анапластический рак щитовидной железы [15], рак толстой кишки [16], мелкоклеточный рак легкого [17], все из которых являются немезенхимальными опухолями, но претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход в процессе метастазирования. В нашем исследовании зафиксирован 1 случай рака предстательной железы с секрецией ФРФ23 у мужчины 69 лет [18]. В литературе описано, что злокачественные новообразования с продукцией ФРФ23 растут и метастазируют с очень низкой скоростью, и пациенты выживали в течение многих лет [25]. В нашем исследовании после назначения традиционной, консервативной терапии пациент отметил улучшение общего состояния, возобновил самостоятельное передвижение. Обсуждается назначение препаратов — блокаторов рецепторов ФРФ23 (FGFR1–4), однако из-за широкого распространения рецепторов в организме наблюдается выраженный токсический эффект, и терапия должна быть дополнительно изучена и ограничена пациентами с метастазами [40].

В описанной нами когорте все пациенты в тот или иной период времени получали консервативное лечение препаратами альфакальцидола и колекальциферола. Практически три четверти пациентов (73%) нуждались в назначении препаратов фосфора. Если сравнивать эффективность традиционной терапии с лечением Буросумабом, то биохимической ремиссии удалось достичь у малой части ($n=8/40$ (20%)), в отличие от Буросумаба ($n=3/3$ (100%)). Тем не менее долгосрочные результаты терапии Буросумабом еще неизвестны и требуют изучения. Есть отдельные публикации о попытках лечения аналогами соматостатина с радиоактивными метками и о проведении радиочастотной абляции, но они не продемонстрировали должного эффекта и требуют дополнительных исследований [19, 41]. В данной работе 1 пациент с отдаленными метастазами ФРФ23-опухоли получал в течение 6 мес лечение аналогами соматостатина без радиоактивных меток, но без эффекта.

В обследуемой когорте у большинства пациентов определялись признаки снижения работоспособности и предполагаемой саркопении, т.е. прогрессирующего генерализованного повреждения скелетной мускулатуры [5, 42]. Однако одновременное снижение мышечной массы, т.е. наличие тяжелой саркопении, подтверждено у 1 из 10 обследованных пациентов. Данные утверждения требуют дополнительных исследований, поскольку из-за малой численности группы говорить о достоверных изменениях не представляется возможным. Хотя, несомненно, пациенты жалуются именно на «слабость в мышцах», которая исчезает в случае ремиссии. Однако инструментально в данном исследовании удалось показать лишь статистически незначимое увеличение индекса массы мышц (ASMI) в ремиссию. Тем не менее эти данные свидетельствуют о значительном вкладе гипофосфатемии в патогенез саркопении и призывают врачей обращать внимание на состояние мускулатуры. Мышечная масса — самая большая ткань в организме, и она, видимо, подвержена поражению при гипофосфатемии, что приводит к повышению риска падений, переломов, физической нетрудоспособности и увеличению смертности.

Состояние и динамика восстановления костной массы представляют определенный интерес. В разгар заболевания множественные переломы выявлены у 100% пациентов. Наиболее частая локализация — позвонки, а также ребра, шейка бедра и кости таза. Вот почему мы рекомендуем проводить скрининг уровня фосфора всем пациентам с нарушениями минерального обмена. В случае достижения биохимической ремиссии новые переломы не произошли ни у одного пациента.

Интересная работа была проведена в Китае [43], где оценивались показатели денситометрии и трабекулярного костного индекса (Trabecular Bone Score, TBS) у 186 пациентов с клинически подтвержденной опухоль-индуцированной остеомалацией. Любопытно, что у пациентов чаще встречалось поражение микроархитектоники костной ткани ($TBS < 1,35$), чем снижение МПК ($L1-4$ Z-score ≤ -2): 89,6% vs 43,9%, $p < 0,001$. В нашей работе эти нарушения встречались с одинаковой частотой: 56,25% vs 54,55%

В конце 2022 г. впервые были опубликованы глобальные клинические рекомендации по ведению пациентов с опухоль-индуцированной остеомалацией [44].

В текущем исследовании были некоторые ограничения. Во-первых, не все пациенты обследовались проспективно, часть данных была взята из медицинских документов. Во-вторых, в это исследование были включены пациенты с клинически диагностированной ФРФ23-опухолью, однако 6 образований (15%) не удалось найти. В Японии не удалось найти 27% опухолей [25]. Отметим, что мы предварительно исключали все известные иные причины фосфорной остеомалации, включая инфузии препаратов железа, врожденные рахиты, нарушения всасывания фосфора и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы обобщили клинические, лабораторные и инструментальные данные с целью представить мультидисциплинарный взгляд на пациентов

с ФРФ23-продуцирующими опухолями. Необходимо улучшить диагностику заболевания путем информирования врачей, определения фосфора в крови у пациентов с различными скелетно-мышечными нарушениями, а также введением в лабораторную практику определения ФРФ23. Несмотря на тяжесть симптомов, более половины пациентов достигают биохимической ремиссии с исчезновением болевого синдрома, повышением качества жизни и восстановлением скелетно-мышечного аппарата. Современные визуализирующие тесты и поэтапный подход позволяют найти опухоль в 85% (34/40) случаев.

В качестве стратегии лечения мы рекомендуем хирургическое лечение с широким иссечением. Предоперационная биопсия не рекомендуется, а в случае наличия метастазов или невозможности удалить образование показана консервативная терапия. Лечение Буросуабом показало хорошие результаты с достижением биохимической ремиссии, и, возможно, длительная терапия сможет улучшить и другие показатели пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом вследствие эндокринопатий на основании изучения молекулярно-генетических предикторов, применения инновационных методов диагностики и исследования патогенеза редких заболеваний скелета» № АААА-А20-120011690202-4.

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в написание рукописи, существенные правки, что повысило научную ценность статьи, и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: A review and update. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):260-268. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.002>
- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):128-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00691-6>
- Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.* 2017;64(7):675-683. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0587>
- Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, et al. Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. *Int Orthop.* 2017;41(12):2597-2603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3610-3>
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Родионова С.С., Снетков А.И., Акиншина А.Д., и др. Фосфореническая форма остеомаляции, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 57. — №6. — С. 708-712. [Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. *Rheumatol Sci Pract.* 2019;57(6):708-712. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-708-712>
- Auethavekiat P, Roberts JR, Biega TJ, et al. Difficult Diagnostic Cases. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3626-3628. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.043>
- Kinoshita Y, Takashi Y, Ito N, et al. Ectopic expression of Klotho in fibroblast growth factor 23 (FGF23)-producing tumors that cause tumor-induced rickets/osteomalacia (TIO). *Bone Reports.* 2019;10(15):100192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.100192>
- Гребенникова Т.А., Умярова Д.Ш., Слащук К.Ю., и др. Фосфореническая остеомаляция опухолевого генеза: клинический случай // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 24-28. [Grebennikova TA, Umiarova DS, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(4):24-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>
- Родионова С.С. *Метаболические остеопатии: системный остеопороз и остеомаляция у взрослых.* Министерство здравоохранения РСФСР: Центральный орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова; 1992. [Rodionova SS. *Metabolicheskie osteopatii: sistemnyj osteoporoz i osteomaljacija u vzroslyh.* Mnisterstvo Zdravoohranenija RSFSR: Central'nyj ordena Trudovogo Krasnogo Znameni nauchno-issledovatel'skij institut travmatologii i ortopedii im. NN. Priorova; 1992. (In Russ.)].
- Weidner N, Cruz DS. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer.* 1987;59(8):1442-1454. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870415\)59:8<1442::AID-CNCR2820590810>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::AID-CNCR2820590810>3.0.CO;2-Q)
- Mak MP, da Costa e Silva VT, Martin RM, et al. Advanced prostate cancer as a cause of oncogenic osteomalacia: an underdiagnosed condition. *Support Care Cancer.* 2012;20(9):2195-2197. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1474-z>
- Layman AAK, Joshi S, Shah S. Metastatic prostate cancer presenting as tumour-induced osteomalacia. *BMJ Case Rep.* 2019;12(7):e229434. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229434>
- Abramson M, Glezerman IG, Srinivasan M, et al. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer. *Clin Nephrol.* 2021;95(2):104-111. doi: <https://doi.org/10.5414/CN110242>
- Abate EG, Bernet V, Cortese C, Garner HW. Tumor induced osteomalacia secondary to anaplastic thyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *Bone Reports.* 2016;5(2):81-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.11.004>
- Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Jüppner H. Oncogenic Osteomalacia due to FGF23-Expressing Colon Adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):887-891. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3473>
- Sauder A, Wiernek S, Dai X, et al. FGF23-Associated Tumor-Induced Osteomalacia in a Patient With Small Cell Carcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2016;24(2):116-120. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896915617828>
- Гронская С.А., Голоунина О.О., Буклемишев Ю.В., и др. Клинический случай фосфоренической формы остеомаляции вследствие паранеопластической секреции метастатического рака предстательной железы // *Остеопороз и остеопатии.* — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 43-51. [Gronskaya SA, Golounina OO, Buklemishev YV, et al. A clinical case of phosphopenic osteomalacia due to paraneoplastic secretion of metastatic prostate cancer. *Osteoporosis and Bone Diseases.* (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12948>
- Rendina D, Abate V, Cacace G, D'Elia L, et al. Tumor-induced osteomalacia: A systematic review and individual patient's data analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3428-e3436. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac253>
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811-816. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ15-0275>
- Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(2):443-466. doi: [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70485-5](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70485-5)
- Kobayashi H, Ito N, Akiyama T, et al. Prevalence and clinical outcomes of hip fractures and subchondral insufficiency fractures of the femoral head in patients with tumour-induced osteomalacia. *Int Orthop.* 2017;41(12):2597-2603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3610-3>

23. Еремкина А.К., Мирная С.С., Горбачева А.М., и др. Случай гипофосфатемической остеомалации опухолевого генеза // *Жирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 220-227. [Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, et al. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):220-227. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>
24. Lesnyak O, Gladkova E, Aleksandrov N, et al. Treatment of high fracture risk patients in routine clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):184. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00851-z>
25. Hidaka N, Koga M, Kimura S, et al. Clinical challenges in diagnosis, tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia: outcome of a retrospective surveillance. *J Bone Miner Res*. 2022;37(8):1479-1488. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4620>
26. Kawai S, Ariyasu H, Furukawa Y, et al. Effective localization in tumor-induced osteomalacia using 68Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2017;2017(8):1479-1488. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0005>
27. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, et al. 68Ga-DOTATATE for Tumor Localization in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(10):3575-3581. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2052>
28. Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2010;268(4):390-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02262.x>
29. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1295-1302. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.316>
30. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1881>
31. Wang H, Zhong D, Liu Y, et al. Surgical treatments of tumor-induced osteomalacia lesions in long bones: seventeen cases with more than one year of follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(13):1084-1094. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01299>
32. Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: a retrospective study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3903>
33. Huang QL, Feig DS, Blackstein ME. Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphate supplementation in oncogenic osteomalacia. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(4):263-267. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343720>
34. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФРФ23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 56-66. [Gronskaya SA, Belaya ZE, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):56-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>
35. Buchholz I, Janssen MF, Kohlmann T, Feng YS. A systematic review of studies comparing the measurement properties of the three-level and five-level versions of the EQ-5D. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):645-661. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0642-5>
36. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy (New York)*. 1996;37(1):53-72. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(96\)00822-6](https://doi.org/10.1016/0168-8510(96)00822-6)
37. Савушкина Н.М., Амирджанова В.Н., Глухова С.И., и др. Валидация индексов EQ-5D и HADS для оценки качества жизни у больных панникулитами // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55 — №2. — С. 177-181. [Savushkina NM, Amirdzhanova VN, Glukhova SI, et al. Validation of EQ-5D and HADS indices to evaluate quality of life in patients with panniculitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):177-181 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-177-181>
38. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
39. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200401000-00001>
40. Hartley IR, Miller CB, Papadakis GZ, et al. Targeted FGFR blockade for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1387-1389. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2020399>
41. Tella SH, Amalou H, Wood BJ, et al. Multimodality image-guided cryoablation for inoperable tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2248-2256. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3219>
42. Kim M, Won CW. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the definition of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2: findings from the Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Age Ageing*. 2019;48(6):910-916. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afz091>
43. Ni X, Feng Y, Guan W, et al. Bone impairment in a large cohort of chinese patients with tumor-induced osteomalacia assessed by HR-pQCT and TBS. *J Bone Miner Res*. 2022;37(3):454-464. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4476>
44. Jan de Beur SM, Minisola S, Xia WB, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2023;293(3):309-328. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13593>

Рукопись получена: 09.01.2023. Одобрена к публикации: 17.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

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

Дубовицкая Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A. Dubovitskaya, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; SPIN-код: 4380-5447; e-mail: grebennikova@hotmail.com

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: Lilybet@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, M.D., PhD];

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

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>;

SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н. [Svetlana S. Rodionova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>; e-mail: rod06@inbox.ru

Буклемишев Юрий Витальевич [Yuri V. Buklemishev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>;

SPIN-код: 4329-4720; e-mail: buklemishev@mail.ru

Бабаева Диана Мажлумовна [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>; eLibrary SPIN:

6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoriya P. Vladimirova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; SPIN-код: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н., врач-рентгенолог [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; SPIN-код: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Серженко Сергей Сергеевич [Sergey S. Serzhenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-1396>;

SPIN-код: 4713-8986; e-mail: vv1ld@yandex.ru

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, Sc.D., prof.];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; SPIN-код: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

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

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

Карпенко Вадим Юрьевич, д.м.н. [Vadim Y. Karpenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8280-8163>;

e-mail: doctor-kv@yandex.ru

Карасев Анатолий Леонидович [Anatoly L. Karasev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3356-5193>;

e-mail: karaseva81@mail.ru

Федотов Роман Николаевич, к.м.н., доцент [Roman N. Fedotov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1802-1080>;

e-mail: abilat@mail.ru

Ульянова Ирина Николаевна, к.м.н. [Irina N. Ulyanova]; e-mail: Ulyanova.Irina@endocrincentr.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н. [Natalia V. Toroptsova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4739-4302>; SPIN-код: 5650-2058; e-mail: toroptsovan@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; SPIN-код: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гронская С.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Дубовицкая Т.А., Мамедова Е.О., Родионова С.С., Буклемишев Ю.В., Пигарова Е.А., Дегтярев М.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Тарбаева Н.В., Серженко С.С., Григорьев А.Ю., Дзеранова Л.К., Карпенко В.Ю., Карасев А.Л., Федотов Р.Н., Ульянова И.Н., Торопцова Н.В., Лесняк О.М., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Клинические проявления, принципы диагностики и лечения ФРФ23-секретирующих опухолей: результаты наблюдения 40 случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 25-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13221>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gronskaya SA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, Dubovitskaya TA, Mamedova EO, Rodionova SS, Buklemishev YuV, Pigarova EA, Degtyarev MV, Babaeva DM, Vladimirova VP, Tarbaeva NV, Serzhenko SS, Grigoriev AYu, Dzeranova LK, Karpenko VYu, Karasev AL, Fedotov RN, Uliyanova IN, Toroptsova NV, Lesnyak OM, Mokrysheva NG, Dedov II. Clinical features, diagnostics and treatment of FGF23 secreting tumors: series of 40 clinical cases. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):25-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13221>

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФЕОХРОМОЦИТОМ



© Ш.Ш. Шихмагомедов*, Д.В. Реброва, Л.М. Краснов, Е.А. Фёдоров, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, И.В. Слепцов, Е.А. Згода

Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

Данная обзорная статья содержит в кратком изложении современные представления об аспектах предоперационной подготовки, хирургического лечения и последующего наблюдения больных с надпочечниковыми феохромоцитомами. Главной составляющей медикаментозной предоперационной подготовки является применение альфа-адреноблокаторов. Необходимость их назначения всем пациентам все чаще оспаривается, особенно для пациентов без выраженной артериальной гипертензии, и все большее число публикаций демонстрирует положительные результаты хирургического лечения без применения альфа-блокаторов, выступая за индивидуальный подход и их назначение только при наличии определенных показаний. В хирургическом лечении широкое распространение получили малоинвазивные эндоскопические методы адреналэктомии: лапароскопический и ретроперитонеоскопический, в том числе с использованием их однопортовых модификаций. Ключевой в прошлом аспект операции при феохромоцитомах — максимально раннее пересечение центральной вены — с развитием хирургической техники и анестезиологического пособия перестал быть обязательным правилом для успешной адреналэктомии. Несмотря на значимое влияние пересечения данного сосуда на интраоперационную гемодинамику, хирургическая тактика с более поздним его пересечением имеет свои обоснования и не приводит к ухудшению результатов лечения. Стандартным объемом оперативного вмешательства при феохромоцитомах является адреналэктомия, однако при наличии наследственных синдромов, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа, синдром фон Гиппеля–Линдау, возможно проведение резекции надпочечников во избежание развития хронической надпочечниковой недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; альфа-адреноблокатор; адреналэктомия; центральная вена надпочечника; резекция надпочечника.

SURGICAL TREATMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA

© Shamil Sh. Shikhmagomedov*, Dina V. Rebrova, Leonid M. Krasnov, Elisey A. Fedorov, Igor K. Chinchuk, Roman A. Chernikov, Vladimir F. Rusakov, Ilia V. Slepstov, Ekaterina A. Zgoda

Saint Petersburg State University, Clinic of High Medical Technologies named after. N.I. Pirogova, Saint Petersburg, Russia

This review article contains a summary of modern aspects of preoperative preparation, surgical treatment, and follow-up of patients with adrenal pheochromocytomas. The main component of preoperative preparation is the use of alpha-blockers. The need to prescribe them to all patients is increasingly disputed, especially for patients without severe hypertension. An increasing number of publications demonstrate positive results of treatment without the use of alpha-blockers, advocating an individual approach and the use of the drug according to certain indications. Minimally invasive endoscopic techniques of adrenalectomy have become widespread in surgical treatment. They are represented by laparoscopic and retroperitoneoscopic technique, including using their single-port modifications. The earliest possible intersection of the central vein in the past was considered the most important aspect of adrenalectomy for pheochromocytoma, currently, due to the development of surgical techniques and anesthesiological manuals, this has ceased to be a mandatory rule of successful surgery. Despite the significant influence of the intersection of this vessel on intraoperative hemodynamics, surgical tactics with its later intersection have their own justifications and do not lead to a deterioration in treatment results. The standard volume of surgical intervention for pheochromocytomas is total adrenalectomy, however, in the presence of hereditary syndromes, such as multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome, neurofibromatosis type 1, von Hippel-Lindau syndrome, it is possible to perform cortical-sparing adrenalectomy.

KEYWORDS: pheochromocytoma; alpha-blocker; adrenalectomy; adrenal central vein; cortical sparing adrenalectomy.

Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) является редкой нейроэндокринной опухолью из хромоаффинной ткани, способной к гиперпродукции катехоламинов. Основным этапом лечения ФХЦ/ПГ является их хирургическое удаление. Частота развития ФХЦ/ПГ относительно невелика — примерно 1 на 100 000 человек в год, среди пациентов с артериальной гипертензией их распро-

страненность составляет 0,2–0,6% [1], что обуславливает малую информированность врачей о методах лечения данной патологии за пределами специализированных центров. Низкая распространенность ФХЦ/ПГ затрудняет выполнение крупных исследований, в связи с чем большинство публикаций, посвященных этой проблематике, основано на малых выборках клинических наблюдений,



данные их, а также мнения авторов разнятся. ФХЦ является частным случаем параганглиомы надпочечниковой локализации. Основным видом лечения ФХЦ является адrenaлэктомия с опухолью. Данная обзорная статья содержит обобщение современных данных, касающихся предоперационной подготовки и хирургического лечения ФХЦ.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ С ФХЦ

Хирургическое удаление ФХЦ ассоциировано с такими периоперационными осложнениями, как развитие гипертонического криза, тахикардии и неуправляемой гемодинамики [1]. На интра- и послеоперационный прогноз влияет функциональное состояние органов-мишеней, страдающих от катехоламиновой интоксикации, прежде всего это сердце, почки, головной мозг, в связи с чем одной из задач предоперационной подготовки является увеличение их функциональных резервов [2]. В качестве предоперационной подготовки всем пациентам с ФХЦ/ПГ рекомендовано применение α 1-адреноблокаторов с целью улучшения интраоперационного контроля гемодинамики [3, 4]. Несмотря на патофизиологическую обоснованность и ожидаемую клиническую эффективность данной терапии, у ряда авторов вызывает сомнения необходимость ее применения для всех больных с ФХЦ [5–7]. Существует ряд исследований, в которых описаны результаты успешного лечения больных с ФХЦ без применения предоперационной подготовки альфа-1 адреноблокаторами [8–12]. В исследовании Groeben H. и соавт. (2017) крупной когорты пациентов с ФХЦ/ПГ при сравнении интраоперационной гемодинамики и послеоперационных осложнений группы из 110 пациентов с предварительной альфа-блокадой и 166 больных без нее достоверных различий установлено не было [8]. При этом Castinetti F. и соавт. отмечают наличие дополнительных негативных последствий предоперационной терапии α -адреноблокаторами, помимо стандартных побочных эффектов, в виде развития послеоперационной гипотензии и, как следствие, необходимости более длительной вазопрессорной терапии [13]. Так, в недавнем крупном ретроспективном многоцентровом когортном исследовании Groeben H. и соавт. (2020) было показано даже более высокое число специфических осложнений, связанных с нестабильной гемодинамикой, в группе пациентов, получавших α -блокаторы, по сравнению с группой больных, не проходивших данной предоперационной подготовки [1]. В связи с этим рядом авторов было выдвинуто предположение о возможном ранжировании больных по степени риска с целью определения необходимости терапии альфа-адреноблокаторами [8, 13, 14–16]. Castinetti F. и соавт. (2022) предлагают свои методы отбора пациентов, нуждающихся в данной подготовке, в которых играют роль клиническая картина, степень повышения уровня метанефринов и другие факторы [13]. Тем не менее ввиду отсутствия крупных рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность хирургического удаления катехоламин-продуцирующих опухолей без предварительной фармакологической подготовки, стандартной тактикой, закрепленной в клинических рекомендациях, остается

рутинное назначение α 1-адреноблокаторов всем пациентам с ФХЦ/ПГ [3, 4]. В предоперационной подготовке могут также использоваться β -адреноблокаторы для контроля частоты сердечных сокращений, однако важно помнить, что их использование возможно только после предварительного применения α 1-адреноблокаторов по крайней мере в течение 3 сут [4, 14, 17].

ВЫБОР ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА К НАДПОЧЕЧНИКУ

Впервые методика открытой адrenaлэктомии была выполнена в 1926 г. независимо друг от друга швейцарским хирургом Цезарем Ру и американским хирургом Чарлзом Мейо [18]. Несмотря на то что прошло почти 100 лет со дня первого проведения подобной операции, методика применяется до сих пор, однако в настоящее время к ней прибегают лишь при невозможности выполнить операцию малоинвазивными техниками, что обычно связано с крупными размерами опухоли, спаянностью с окружающими органами, инвазией в соседние органы и ткани или иными причинами. Наибольшим размером феохромоцитомы для использования эндоскопических методик чаще всего называли 5–6 см, однако на данный момент имеется множество публикаций, подтверждающих безопасность и эффективность эндоскопических методик в удалении опухолей и большего размера [19–21]. Одним из значимых факторов является личный опыт хирурга и операционной бригады в целом. Ранее существовавшее мнение о большей безопасности открытых адrenaлэктомий перед эндоскопическими в плане контроля интраоперационной гемодинамики при ФХЦ/ПГ было опровергнуто рядом исследований [22, 23]. Множество публикаций посвящено сравнению двух вариантов эндоскопических адrenaлэктомий: лапароскопической и ретроперитонеоскопической. В ряде публикаций авторы приходят к выводу об отсутствии значимых различий в результатах лечения больных [24, 25]. Другие отдают предпочтение ретроперитонеоскопической методике, в том числе при ФХЦ [26, 27]. В крупном современном метаанализе Gavriilidis P. et al. (2020), включающем 775 пациентов, основными преимуществами ретроперитонеоскопической методики явилось уменьшение интраоперационной кровопотери, потребности в анальгетиках и продолжительности госпитализации [28]. Среди недостатков ретроперитонеоскопического доступа по отношению к лапароскопическому следует отметить больший риск интраоперационной гипотензии [29] и более длительный период обучения [9]. В специализированных центрах эндокринной хирургии требуется от 24 до 42 операций для полного прохождения всего курса хирургического обучения [30]. Ретроперитонеоскопический метод особенно ценен при лечении пациентов с предшествующими операциями на брюшной полости и наличием в ней спаечного процесса, в связи с чем рекомендуется включение данной техники в арсенал эндокринного хирурга [31]. Как для ретроперитонеоскопического, так и для лапароскопического доступов существуют также не столь распространенные, но тем не менее эффективно применяемые однопортовые модификации, которые обеспечивают меньший болевой синдром,

лучший косметический эффект и снижают длительность госпитализации [32–34]. Данные методики применяются в технически более простых случаях, при меньших размерах опухолей надпочечников и требуют больших оперативных навыков от хирурга [35].

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА ПО ОТНОШЕНИЮ К ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЕ НАДПОЧЕЧНИКА

Пересечение центральной вены является одним из важных этапов выполнения адреналэктомии при новообразованиях надпочечников, однако именно при хромоаффинных опухолях он становится ключевым. При прекращении оттока крови по центральной вене надпочечника при ФХЦ происходит резкое снижение поступления катехоламинов из опухоли в системный кровоток, что оказывает значимое влияние на гемодинамику, управление которой требует опыта, высокой квалификации и мастерства анестезиологической бригады. Хирургическая техника на начальных этапах развития заключалась в максимально раннем пересечении центральной вены [36]. Подобная тактика приносила хорошие результаты и была удобна для лапаротомного или лапароскопического доступов, при использовании которых искомая вена находится достаточно поверхностно. При использовании забрюшинного доступа центральная вена располагается за надпочечником, в связи с чем для ее пересечения часто требуется предварительная частичная мобилизация надпочечника, особенно нижнего полюса с подходящими к нему в данной области сосудами [37]. Walz M.K., являющийся одним из основоположников ретроперитонеоскопического доступа, утверждает, что более позднее пересечение центральной вены при данном доступе не сказывается негативно на интраоперационной гемодинамике у больного, прошедшего предоперационную подготовку α -адреноблокаторами. В описанном им протоколе операции максимально раннее пересечение надпочечниковой вены не является обязательным условием успешного исхода хирургического лечения. По Walz M.K., центральная вена пересекается на одном из первых этапов адреналэктомии в случае левосторонних операций, тогда как при правосторонних — лишь после выделения нижнего полюса надпочечника и нижней полой вены [38]. Более того, в последние годы появились публикации, в которых ряд авторов, выполняя адреналэктомию, прибегают к пересечению центральной вены одним из завершающих этапов выделения надпочечника [12, 39–41]. Данная тактика оправдана тем, что, во-первых, центральная вена — не единственный сосуд, обеспечивающий венозный отток от опухоли, и после ее пересечения выделение катехоламинов в кровь полностью не блокируется, а во-вторых, перевязка главной дренажной вены приводит к усиленному кровенаполнению надпочечника, увеличивая риски кровотечения из него [12, 40]. На настоящий момент нет крупных рандомизированных исследований по сравнению влияния на интраоперационную гемодинамику при адреналэктомии при ФХЦ различных тактик пересечения центральной вены надпочечника, что не позволяет сделать однозначного вывода о предпочтительности какой-либо из них.

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ НА НАДПОЧЕЧНИКАХ

Стандартным объемом оперативного вмешательства при ФХЦ является адреналэктомия с опухолью. Удаление одного надпочечника, как правило, не приводит к развитию хронической надпочечниковой недостаточности и не требует пожизненной гормональной заместительной терапии [42]. Однако в ряде случаев необходимо назначение глюкокортикоидных гормонов после односторонней адреналэктомии по поводу ФХЦ, особенно в случаях наличия одномоментной ко-секреции кортизола опухолью до операции [43]. У пациентов с двусторонними ФХЦ и наличием наследственных синдромов, связанных с их развитием, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа (NF-1), синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL), возможно проведение резекции надпочечников с целью сохранения глюкокортикоидной и минералокортикоидной секреции [3, 4]. Ряд наследственных мутаций при ФХЦ ассоциирован с высоким риском метастазирования, в связи с чем выполнение органосохраняющих операций при наличии дефектов генов *SDHB*, *SDHD*, *MAX*, *TMEM127*, *HRAS*, *CSDE1* и *MAML3* не рекомендуется [44, 45]. Сохранение ткани надпочечника у больных с синдромами МЭН 2 типа и VHL, а также NF-1 приводит к увеличению частоты развития рецидива, о чем должны быть предупреждены пациенты, однако в исследованиях показано, что при этом частота появления метастазов ФХЦ не возрастает и не снижается выживаемость больных [46]. При более детальном анализе получены данные, что риск ипсилатерального рецидива значительно ниже по сравнению с контралатеральным (0–14% против 43–57% соответственно) [44], в связи с чем возникла идея о билатеральной резекции надпочечников при наследственных синдромах. Castinetti F. и соавт. отдают предпочтение двусторонней одномоментной органосохраняющей операции при поражении обоих надпочечников ФХЦ в связи с возможностью сохранения собственной гормонопродукции [47]. Другие авторы предпочитают применение индивидуализированного подхода, основанного на интраоперационной оценке состояния ткани надпочечника: при наличии непораженной ткани надпочечника возможно выполнение его резекции с удалением опухоли с последующей адреналэктомией второго надпочечника. Чаще всего в подобных случаях полному удалению подлежит надпочечник с более крупной ФХЦ [44, 48, 49]. Потребность в оценке возможности проведения органосохраняющих операций обусловлена высоким риском развития осложнений, обусловленных надпочечниковой недостаточностью, таких как гипoadrenalовый криз или ятрогенный синдром Иценко–Кушинга у стероидзависимых пациентов [50]. Исследования показали, что около трети одного надпочечника может быть достаточно для предотвращения развития хронической надпочечниковой недостаточности, что улучшит качество жизни больных в годы, проведенные без заместительной гормональной терапии, до возможного развития рецидива ФХЦ в оставшейся ткани надпочечника [48, 51]. Тем не менее даже при выполнении органосохраняющей операции у больных с двусторонней ФХЦ около трети случаев сопровождается развитием зависимости от стероидных гормонов, по-видимому, связанной с недостаточным

кровоснабжением сохраненного участка надпочечника, что следует учитывать при планировании и проведении данного типа хирургического лечения [46, 50]. Сохранение центральной вены надпочечника не является обязательным при выполнении резекции органа [48].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде требуется обязательный контроль основных параметров гемодинамики пациента. В европейских клинических рекомендациях от 2014 г. указана необходимость непрерывного мониторинга уровня артериального давления в первые 24–48 ч после операции [3]. Необходимость данного контроля не вызывает сомнений, однако есть разные подходы к нему. Тогда как часть медицинских центров действительно выполняет рутинно 24-часовой постоянный мониторинг уровня АД больных в условиях реанимационного отделения после удаления ФХЦ, есть немало центров, в которых послеоперационное наблюдение может осуществляться и вне палат интенсивной терапии. По результатам наблюдений авторов, суточный контроль в отделении реанимации не снижает летальность этой категории пациентов, в связи с чем не является обязательным [1]. Ввиду наличия риска метастазирования и рецидивов ФХЦ после хирургического лечения международные и российские клинические рекомендации утверждают необходимость как минимум 10-летнего послеоперационного наблюдения [3, 4, 15]. Существующие балльные шкалы PASS и GAPP для оценки метастатического потенциала ФХЦ обладают ограниченной прогностической силой [52]. Учитывая высокую частоту наследственно-обусловленных феохромоцитом, всем пациентам показано генетическое исследование для определения дальнейшей тактики лечения [45], которая зависит от наличия и характера наследственной мутации, объема проведенного лечения, а также ряда клинических признаков, включающих пол, возраст, соматическое состояние здоровья, имеющиеся данные об осложнениях заболевания или наличии вторичных очагов. Пациенты со спорадическими ФХЦ подлежат 10-летнему наблюдению с целью своевременной диагностики возможных метастазов или рецидивов [15].

Пациентам с парагангиомами, крупными ФХЦ (более 5–6 см) и наследственными мутациями рекомендовано пожизненное наблюдение, включающее в последнем случае также активный скрининг других компонентов генетического синдрома [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение чувствительных лабораторных тестов и применение таких методов лучевой диагностики, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, привели к увеличению прижизненного выявления ФХЦ, в том числе опухолей малых размеров. Данный факт вызывал острую необходимость совершенствования хирургических методов лечения катехоламин-продуцирующих опухолей, появление технологий операций с применением миниинвазивных доступов, улучшение анестезиологического пособия. Несмотря на тот факт, что по гистологической классификации ВОЗ пересмотра 2017 г. ФХЦ/ПГ отнесены к злокачественным новообразованиям, развитие генетических методов исследования привело к обсуждению возможности проведения органосохраняющих операций у больных с выявленными наследственными мутациями. Большинство выводов и рекомендаций сделано на основании данных мультицентровых когортных исследований и метаанализов, так как редкость патологии обуславливает отсутствие крупных рандомизированных исследований в данной области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад 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

- Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *Br J Surg*. 2020;107(2):e170–e178. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11378>
- Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю. Лабораторная диагностика феохромоцитомы // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №4. — С. 39–43. [Troshina EA, Beltsevich DG, Yukina MY. Laboratory diagnostics of pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(4):39–43 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056439-43>
- Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/ парагангиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 15–33. [Melnichenko GA, Troshina EA, Beltsevich DG. Russian Association of Endocrinologist clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15–33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
- Алексеев М.А., Кулешов О.В., Федоров Е.А., и др. Эволюция взглядов на периоперационное ведение пациентов с катехоламин-продуцирующими опухолями надпочечников // *Анестезиология и реаниматология*. — 2022. — №4. — С. 85–91. [Alekseev MA, Kuleshov OV, Fedorov EA, et al. Evolution of perioperative management of catecholamine-producing tumors. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;4(4):85–91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204185>
- Bihain F, Nomine-Criqui C, Guerci P, et al. Management of patients with treatment of pheochromocytoma: A critical appraisal. *Cancers*. 2022;14(16):3845. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14163845>
- Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552–565. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>

8. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, et al. Perioperative α -receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth*. 2017;118(2):182-189. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aew392>
9. Buisset C, Guerin C, Cungi P-J, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc*. 2021;35(2):728-735. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07439-1>
10. Shao Y, Chen R, Shen Z, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29(12):2429-2432. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d24d9>
11. Lentschener C, Gaujoux S, Thillois JM, et al. Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):522-527. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01894.x>
12. Kasahara T, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: evaluation of experience and strategy at a single institute. *BJU Int*. 2009;103(2):218-222. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07894.x>
13. Castinetti F, De Fremerville J-B, Guerin C, et al. Controversies about the systematic preoperative pharmacological treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(5):D17-D24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0692>
14. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(8):1443-1456. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002438>
15. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
16. Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):163-167. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13252>
17. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al. Pheochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):186-190. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02571.x>
18. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The mayo clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4533-4539. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030720>
19. Zhu W, Wang S, Du G, et al. Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-center retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):111. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1649-x>
20. Iglesias P, Santacruz E, García-Sancho P, et al. Pheochromocytoma: A three-decade clinical experience in a multicenter study. *Rev Clinica Española (English Ed)*. 2021;221(1):18-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.12.011>
21. Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 90-98. [Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Pharmateca*. 2021;28(4):90-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>
22. Bai S, Yao Z, Zhu X, et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: A retrospective propensity score-matched cohort study. *Int J Surg*. 2019;61(1):26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.11.018>
23. Bai S, Yao Z, Zhu X, et al. Comparison of transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: A retrospective propensity score-matched cohort study. *Int J Surg*. 2019;61(1):26-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejsu.2020.02.009>
24. Conzo G, Tartaglia E, Gambardella C, et al. Minimally invasive approach for adrenal lesions: Systematic review of laparoscopic versus retroperitoneoscopic adrenalectomy and assessment of risk factors for complications. *Int J Surg*. 2016;28(1):S118-S123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.12.042>
25. Prudhomme T, Roumiguié M, Gas J, et al. Comparison between retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Are both equally safe? *J Visc Surg*. 2021;158(3):204-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2020.07.009>
26. Barczyński M, Konturek A, Nowak W. Randomized clinical trial of posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy versus lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy with a 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2014;260(5):740-748. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000982>
27. Dickson PV, Alex GC, Grubbs EG, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy is a safe and effective alternative to transabdominal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*. 2011;150(3):452-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.07.004>
28. Gavriilidis P, Camenzuli C, Paspala A, et al. Posterior Retroperitoneoscopic Versus Laparoscopic Transperitoneal Adrenalectomy: A Systematic Review by an Updated Meta-Analysis. *World J Surg*. 2021;45(1):168-179. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05759-w>
29. Chen F, Adhami M, Tan M, et al. Hypotension in posterior retroperitoneoscopic versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *J Surg Res*. 2022;275(1):87-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.01.013>
30. Vrieliink OM, Engelsman AF, Hemmer PHJ, et al. Multicentre study evaluating the surgical learning curve for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Br J Surg*. 2018;105(5):544-551. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10740>
31. Dickson P V., Jimenez C, Chisholm GB, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: A contemporary American experience. *J Am Coll Surg*. 2011;212(4):659-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.023>
32. Walz MK, Groeben H, Alesina PF. Single-Access Retroperitoneoscopic Adrenalectomy (SARA) Versus Conventional Retroperitoneoscopic Adrenalectomy (CORA): A case-control study. *World J Surg*. 2010;34(6):1386-1390. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0494-4>
33. Chen W, Xu Z-B, Xu L, Guo J-M. Comparison of cosmetic effect and pain reduction outcomes of modified mini-laparoscopy versus laparoendoscopic single-site surgery for adrenalectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2019;29(12):1544-1548. doi: <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0554>
34. Jia J, Yang Z, Teng Z, Han Z. Efficacy and safety of laparoendoscopic single-site adrenalectomy versus conventional laparoscopic adrenalectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *Videosurgery Other Minimally Invasive Tech*. 2022;17(1):20-34. doi: <https://doi.org/10.5114/witm.2021.110446>
35. Agcaoglu O, Sengun B, Senol K, et al. Comparison of technical details and short-term outcomes of single-incision versus multiport laparoscopic adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2019;29(1):49-52. doi: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000596>
36. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2002;56(1):132-138. doi: [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(02\)00231-7](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00231-7)
37. Alesina PF. Retroperitoneal adrenalectomy — learning curve, practical tips and tricks, what limits its wider uptake. *Gland Surgery*. 2019;8(1):36-40. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.03.11>
38. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy — results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006;140(6):943-950. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.039>
39. Zhang X, Fu B, Lang B, et al. Technique of anatomical retroperitoneoscopic adrenalectomy with report of 800 cases. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1254-1257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.098>
40. Wu G, Zhang B, Yu C, et al. Effect of early adrenal vein ligation on blood pressure and catecholamine fluctuation during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology*. 2013;82(3):606-611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urol.2013.05.011>
41. Zhang X, Lang B, Ouyang JZ, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma. *Urology*. 2007;69(5):849-853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urol.2007.01.078>
42. Kahramangil B, Montorfano L, Gutierrez D, et al. Biochemical assessment of adrenal insufficiency after adrenalectomy for non-cortisol secreting tumors: clinical correlation and recommendations. *Surg Endosc*. 2022;36(10):7638-7646. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09232-8>

43. Mitchell J, Barbosa G, Tsinberg M, et al. Unrecognized adrenal insufficiency in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc.* 2009;23(2):248-254. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0189-1>
44. Perysinakis I, Aggeli C, Kaltsas G, Zografos GN. Adrenal-sparing surgery: current concepts on a theme from the past. *Hormones.* 2020;19(3):317-327. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00202-0>
45. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., и др. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitov EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):8-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>
46. Zawadzka K, Tylec P, Małczak P, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for bilateral pheochromocytoma - is it a game worth the candle? Systematic review with meta-analysis comparing total vs partial adrenalectomy in bilateral pheochromocytoma. *Endocr Abstr.* 2022;23(2):248-254. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.81.P520>
47. Castinetti F, Taieb D, Henry JF, et al. Management of endocrine disease: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):R9-R18. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0549>
48. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, et al. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg.* 2004;28(12):1323-1329. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7667-y>
49. Rossitti HM, Söderkvist P, Gimm O. Extent of surgery for pheochromocytomas in the genomic era. *Br J Surg.* 2018;105(2):e84-e98. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10744>
50. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e198898. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8898>
51. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 2003;134(6):1020-1027. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.08.005>
52. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from treatment to follow-up. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2020;2(8):e198898. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.58998>

Рукопись получена: 26.03.2023. Одобрена к публикации: 24.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шихмагомедов Шамиль Шамсудинович [Shamil Sh. Shikmagomedov, MD]**; адрес: Россия, 195369, Санкт-Петербург, ул. Учительская, д. 6 [address: 6 Uchitelskaya street, 195369 Saint-Petersburg, Russia] ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3876-6306>; SPIN-код: 3262-7588; e-mail: shamil.surg@gmail.com

Реброва Дина Владимировна, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н., профессор [Leonid M. Krasnov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; SPIN-код: 5673-2633; e-mail: elick@yandex.ru

Чинчук Игорь Константинович, к.м.н. [Igor K. Chinchuk, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; SPIN-код: 6252-6710; e-mail: dr.chinchuk@bk.ru

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

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530.; e-mail: rusvf@mail.ru

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

Згода Екатерина Александровна [Ekaterina A. Zgoda, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3500-2826>; e-mail: kateryna.zgoda@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шихмагомедов Ш.Ш., Реброва Д.В., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Чинчук И.К., Черников Р.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В., Згода Е.А. Хирургическое лечение феохромоцитом // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 39-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13283>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shikmagomedov SS, Rebrova DV, Krasnov LM, Fedorov EA, Chinchuk IK, Chernikov RA, Rusakov VF, Slepstov IV, Zgoda EA. Surgical treatment of pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):39-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13283>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Р.К. Михеев^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, О.Р. Григорян¹, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсарова¹, А.С. Одарченко¹, О.Н. Оплетаяева³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

³Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия

Старение — запрограммированный на генетическом и эпигенетическом уровнях патофизиологический процесс, скорость которого определяется соотношением между факторами повреждения, с одной стороны, и факторами репарации организма — с другой. Старение является крайне актуальной проблемой не только в научном, но и в социально-демографическом плане. Согласно последним отчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число людей старше 60 лет продолжает неуклонно расти. Их общее число к 2020 г. уже достигло отметки в 1 млрд человек; при сохранении существующей тенденции к 2030 г. число пациентов достигнет отметки в 1,4 млрд, к 2050 г. — в 2,1 млрд человек. Отсутствие на сегодняшний день универсальной теории старения является поводом для научно-клинических изысканий с привлечением фундаментальных и клинических специалистов, в т.ч. эндокринологов. Ключевым интересом представляют последние данные о потенциальных источниках «anti-age лекарств»: натуральных и синтетических регуляторов теломераз, мезенхимальных стволовых клеток и т.д. Целью данного обзора литературы является освещение современных омиксных (геномных, протеомных, метаболомных) теорий старения, а также потенциальных способов таргетной (прицельной) профилактики и терапии возраст-ассоциированных заболеваний в рамках концепции персонализированной медицины. Данный обзор носит описательный характер, не преследует цель систематического обзора и метаанализа, а также рекламные цели. Представлена база данных PubMed за период с 1979 по 2022 гг.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение; омиксный; антивозрастной; теломераза; геростимуляторы; геропротекторы.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF AGEING: MODERN KNOWLEDGE (LITERATURE REVIEW)

© Robert K. Mikheev^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Arina S. Odarchenko¹, Olesya N. Opletaeva³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

³Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia

Ageing (as known as elderying, senescence) is a genetically and epigenetically programmed pathophysiological process. Velocity of biological ageing is defined as balance between alteration and reparation of body structures. According to last World Health Organization (WHO) highlights ageing still stays an extremely actual scientific, social and demographic problem: in 2020 total number of people older than 60 years and older was 1 billion people; in 2030 future number may be 1,4 billion people, in 2050 — 2,1 billion people. Absence of single universal theory of aging nowadays is reason for scientific and clinical collaboration between biologists and doctors, including endocrinologists. Designing of potentially effective newest anti-ageing strategies (such as natural/synthetic telomerase regulators, mesenchymal stem cells etc.) is of interest to scientific community. The aim of present article is a review of modern omics (genomic, proteomic, metabolomic) ageing mechanisms, potential ways of targeted prevention and treatment of age-related disease according to conception of personalized medicine. Present review is narrative, it does not lead to systematic review, meta-analysis and does not aim to commercial advertisement. Review has been provided via PubMed article that have been published since 1979 until 2022.

KEYWORDS: aging; omics; anti-ageing; telomerase; gerostimulators; geroprotectors.

ГЛОССАРИЙ

Caenorhabditis elegans — почвенный круглый червь (нематода) размером ~1 мм, модельный организм для лабораторных биологических исследований.

Аноиксис — разновидность апоптоза, наступающего при нарушении прикрепления клеток к другим клеткам или какой-либо поверхности.

Ацетилирование — органическая реакция присоединения остатка уксусной кислоты CH_3CO .

Геномный — имеющий отношение к изменениям совокупного наследственного материала организма (генома).

Героиндикатор — метаболит, позволяющий определить степень старения или эффективности мероприятий по противодействию процессу старения.



Гликирование — биохимическая реакция между восстанавливающими углеводами (глюкоза, фруктоза) и свободными аминогруппами белков, липидов, нуклеиновых кислот.

Деаμιдирование — органическая реакция отщепления амидной (NH₂-) функциональной группы от какого-либо соединения.

Деметилирование — органическая реакция отщепления метильной (CH₃-) функциональной группы от какого-либо соединения.

Метаболомный — имеющий отношение к совокупности конечных продуктов обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме (метаболому).

Метилирование — органическая реакция присоединения метильной группы CH₃.

Нейросупрессор — вещество, подавляющее нейрональную активность.

Нокаутный — связанный с целенаправленным «выключением» или заменой какого-либо гена в ходе генно-инженерных манипуляций.

Омиксный — основанный на совокупности наследственного материала, продуцируемых белков и метаболитов технологий.

Протеомный — имеющий отношение к совокупности белков, производимых клеткой, тканью, органом или организмом.

Рибозилирование — биохимическая реакция присоединения пятиуглеродных моносахаридов к др. молекуле.

Сумоилирование (от англ. “Small Ubiquitin-like Modifier” — малые убиквитин-подобные белки-модификаторы) — регуляторная биохимическая реакция присоединения белков с низкой молекулярной массой (10–15 кДа) к остатку лизина.

Убиквитинирование (от англ. ubiquitous — «вездесущий») — биохимическая реакция присоединения низкомолекулярных белков (8 кДа) к другим белкам с целью контроля их взаимодействия и осуществления их деградации.

Экстрагирование — процесс извлечения какого-либо вещества с применением растворителя (экстрагента).

ВВЕДЕНИЕ

С точки зрения термодинамики старение является процессом достижения биологическим объектом своего стационарного, т.е. мертвого, состояния, характеризующегося максимальной энтропией [1–3]. В соответствии с этим под старением мы понимаем универсальный механизм накопления изменений на различных уровнях живого, приводящий к постепенному снижению жизненной активности и, как следствие, смерти [4].

Старение — это неизбежный по своей сути, непрерывный биологический процесс, который заложен в нашем геноме. Скорость старения определяется соотношением химических, физиологических и патофизиологических процессов повреждения, с одной стороны, и процессов репарации — с другой. Старение является крайне актуальной проблемой не только в научном, но и в социально-демографическом плане. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число людей старше 60 лет неуклонно растет. Их общее число к 2020 г. уже достигло отметки в 1 млрд человек; при сохранении существующей тенденции к 2030 г. число пациентов достигнет отметки в 1,4 млрд, к 2050 г. — в 2,1 млрд человек [5].

Это обуславливает актуальность исследования проблемы старения. Поиск источника вечной молодости начинается с незапамятных времен, о чем свидетельствует историко-культурное наследие, доставшееся нам от «отцов античной медицины», средневековых алхимиков, экспериментаторов Нового Времени [6]. Одним из самых харизматичных памятников фундаментальной геронтологии стало произведение венецианского аристократа Луиджи Корнаро (1467–1566), описавшего свой опыт по применению принципов здорового образа жизни, благодаря применению которых Корнаро достиг возраста 99 лет, в то время как средняя продолжительность жизни в то время составляла около 30 лет [7].

В настоящее время достигнуты существенные успехи в изучении биологии старения, в частности, методах расчета биологического возраста вне зависимости от хронологического [8]. В современной науке выделяют несколько теорий старения, схематически их классификация приведена на рис. 1.

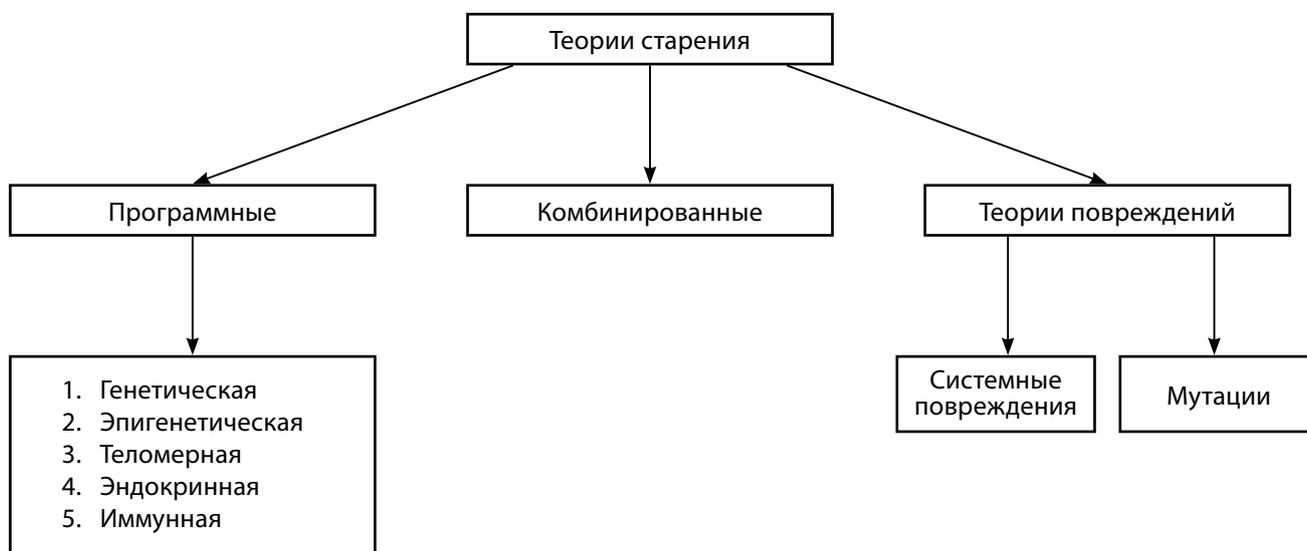


Рисунок 1. Классификация современных теорий старения.

Целью данной публикации является попытка провести описательный обзор современных представлений о молекулярных и клеточных механизмах старения, а также неординарных подходов к anti-age терапии.

ПОНЯТИЕ О ПРОГРАММНЫХ ТЕОРИЯХ СТАРЕНИЯ

В центре внимания программных теорий находятся механизмы, последовательная и прогрессирующая активация которых неизбежна в организмах [9]. Среди программных теорий выделяют генетическую, эпигенетическую, теломерную, эндокринную и иммунную. Краткая информация об этих теориях изложена в следующих разделах данной статьи.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

Рассмотрение программных версий старения логично начинать с генетической и эпигенетической теорий. Согласно генетической теории, причиной старения являются точечные мутации в генах, определяющих продолжительность жизни. Эта гипотеза была сформулирована относительно давно: так, одна из первых работ в этой области вышла в свет в 1990 г. в журнале Science. В ней говорилось о том, что мутация в гене *age-1* у нематод *Caenorhabditis elegans* приводит к увеличению продолжительности жизни особей данного вида в среднем на 65% (25,3 vs. 15,0 дня), а максимальное увеличение продолжительности жизни составляет 110% (46,2 vs. 22,0 дня). Стоит отметить, что данная мутация увеличивала продолжительности жизни, не затрагивая длительность периода эмбриогенеза и поведение червя [9]. Полученные результаты оказались сенсационными для своего времени; высказывались даже гипотезы о нахождении «гена бессмертия». При подробном изучении было установлено, что продукты экспрессии *age-1* являются не универсальными геропротекторами (веществами, защищающими от старения), а лишь температурозависимыми компонентами метаболического инсулиноподобного сигнального пути [10, 11].

На сегодняшний день достоверно доказан вклад нарушения экспрессии большого числа генов в развитие возраст-ассоциированных заболеваний (табл. 1).

Однако наличие того или иного аллеля или точечной мутации гена далеко не всегда тождественно каким-либо фенотипическим проявлениям, что выходит за рамки менделевского наследования. В отсутствие мутаций число вариантов экспрессии тех или иных генов также крайне велико. Во многом это обусловлено так называемыми эпигенетическими факторами — «надстройками», регулируемыми синтез белка с тех или иных участков ДНК [13]. Последние могут подвергаться ацетилированию [14] и метилированию [15], сумоилированию [16], убиквитинированию [17] и рибозилированию [18]; все эти процессы могут влиять на синтез конкретных белков. Указанные процессы также обладают героиндикаторными и геропротекторными эффектами [19], в связи с чем на их основании были разработаны многочисленные концепции «эпигенетических часов» — тончайших механизмов генного аппарата, позволяющих оценить биологический и хронологический возраст организма.

Одними из самых общеизвестных эпигенетических возрастных механизмов являются так называемые механизмы Хорвата (Steve Horvath) и Ханнума (Gregory Hannum), в основе которых лежит метилирование ДНК — биологический процесс, непосредственно ассоциированный со старением. Согласно концепции, предложенной Хорватом, возраст организмов положительно коррелирует с числом метилированных CpG-динуклеотидов в ДНК с поправкой на погрешность в ~3,6 года [20]. С целью увеличения доступности данной терапии был разработан онлайн-калькулятор, который позволяет с использованием искусственного интеллекта на основании степени метилирования ДНК ориентировочно оценить биологический возраст и прогнозировать смертность от различных причин [21]. В свою очередь, так называемые «часы Ханнума» аналогично позиционируются как идентичные в плане эффективности и точности прогнозирования методике Хорвата [22]. По мнению авторов, эпигенетические калькуляторы на основе часов Ханнума и Хорвата станут в будущем ключевыми инструментами для формирования прогностических моделей функционирования клеток, тканей, органов и организмов в целом.

ТЕЛОМЕРНАЯ ТЕОРИЯ

В 1961 г. профессор Леонард Хейфлик (род. 1928) установил предел деления человеческих клеток — он соответствовал примерно 50 делениям в культуре *in vitro*. 10 лет спустя для подтверждения идей Хейфлика советским ученым Алексеем Матвеевичем Оловниковым (1936–2022) была выдвинута теория маргинотомии, объяснявшая старение недорепликацией последовательностей ДНК на концах хромосом (теломерных участков) в ходе деления. В 1998 г. вывод А.М. Оловникова был экспериментально подтвержден американскими исследователями (в т.ч. Хейфликом), которым удалось преодолеть предел Хейфлика путем активации фермента теломеразы [23]. Мировое признание данного открытия всемирным ученым сообществом и Шведской королевской академией наук увенчалось награждением группы ученых в составе Элизабет Блекберн, Кэрол Грейдер и Джека Шостака Нобелевской премией по физиологии и медицине 2009 г. [24].

Теломеры — это концевые структуры на концах хромосом, представляющие собой совокупность tandemных повторов из 6 нуклеотидов (TTAGGG) и в совокупности с защитными белками-шелтеринами (от англ. shelter — убежище) обеспечивающие стабильность генетической информации. Теломеры являются важнейшим индикатором жизненного цикла клетки, так как при каждом делении происходит их укорочение, при критическом укорочении теломер наступает программная гибель клетки (апоптоз) [25]. Особняком стоят клетки с высокой активностью фермента теломеразы. Данный фермент, относящийся к семейству ДНК-полимераз, обладает уникальной способностью замедлять укорочение теломер, обуславливая феномен «клеточного бессмертия» (в частности, у стволовых и злокачественных клеток) [26].

Теоретически фармакологические агенты — регуляторы теломераз могут быть использованы для

Таблица 1. Гены, потенциально влияющие на скорость старения организма (Bin-Jumah et al., 2022) [12]

Ген	Экспрессируемый белок	Физиологическая роль	Клинические проявления нарушения экспрессии
<i>APOE</i>	Аполипопротеин E	Регуляция липидного обмена, агрегация тромбоцитов, пролиферация лимфоцитов	Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера
<i>P53</i>	Фактор-супрессор злокачественных опухолей	Фактор транскрипции	Рост злокачественных образований
<i>SIRT1</i>	Сиртуин 1	Поддержание энергетического обмена, репарация ДНК	Старение, развитие злокачественных новообразований, дислипидемия
<i>DAF-16</i>	Фактор транскрипции FOXO1	Фактор транскрипции	Нарушение митоза, апоптоза клеток
<i>CHRNA3</i>	Нейрональная субъединица рецептора ацетилхолина альфа-3	Инактивация психоактивных веществ (ПАВ): никотина и этанола; поддержание активности ЦНС	Заболевания периферических артерий, хроническая обструктивная болезнь легких
<i>SH2B3</i>	Адаптерный белок 3	Адаптация к неблагоприятным факторам	Рост злокачественных новообразований, инсулинорезистентность
<i>CDKN2A</i>	Циклин-зависимый ингибитор киназы 2	Контроль митотического цикла	Сахарный диабет 2 типа, ожирение, дистрофия кардиомиоцитов
<i>ELOVL2</i>	Удлинение длинноцепочечных жирных кислот	Синтез арахидоновой кислоты, участие в воспалительных реакциях	Глюкозотоксичность, липотоксичность
<i>WRN</i>	Белок Вернера	Репарация ДНК, поддержание стабильности ДНК	Преждевременное старение, катаракта, атеросклероз, остеопороз, злокачественный рост
<i>PON1</i>	Пароксоназа 1	Инактивация гомоцистеина, защита от атеросклероза	Сердечно-сосудистые заболевания
<i>SOD2</i>	Супероксиддисмутаза 2	Антиоксидантное действие	Болезнь Альцгеймера
<i>LMNA</i>	Белок ламин A	Антиоксидантное действие	Ускоренное старение
<i>CETP</i>	Белок-переносчик эфиров холестерина	Образование липопротеинов	Дислипидемия, рост злокачественных новообразований
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	Транспорт липидов, углеводный обмен, передача нейронального импульса	Инсулинорезистентность, кальцификация коронарных артерий и восходящего отдела аорты
<i>MTP</i>	Микросомальный белок-переносчик триглицеридов	Синтез холестерина, транспорт липидов,	Метаболический синдром
<i>PIK3CA</i>	Фосфатидилинозитол-3-киназа	Дифференцировка нейронального импульса	Рост злокачественных новообразований молочной железы
<i>DAF-2</i>	Рецептор к ИФР-1	Анаболический и митогенный эффект	Болезнь Паркинсона, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа
<i>PIMT</i>	L-изоаспартилметилтрансфераза	Внутриклеточная передача сигнала	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
<i>GH1</i>	Гормон роста	Стимуляция роста и развития живых организмов, посредством ИФР-1	Старение, хроническая болезнь почек
<i>KLOTNO</i>	Белок альфа-клото	Усиление экскреции фосфора, кардио- и нефропротекция	Хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, снижение продолжительности жизни

Примечание. Курсивом обозначены названия генов, обычным шрифтом — метаболиты, оказывающие активирующее (активаторы) и ингибирующее (ингибиторы) действие на теломеразу.

профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний [27]. Среди таких регуляторов выделяют синтетические активаторы и ингибиторы теломераз, натуральные активаторы и ингибиторы теломераз.

Активаторы теломераз теоретически могут применяться у пациентов с длительно не заживающими раневыми дефектами, повреждениями опорно-двигательного аппарата, при профилактике нейродегенеративных заболеваний. Ингибиторы теломераз могут стать основой для создания противоопухолевых препаратов новейшего поколения [27]. Кратко сведения об известных регуляторах теломераз приведены в таблице 2 [27].

Патологическая активность экспрессии TERT играет в целом наибольшую роль в развитии таких опасных опухолей, как глиобластома, меланома, рак мочевого пузыря и рак щитовидной железы [27]. Несмотря на наличие сведений о большом количестве потенциальных регуляторов теломеразы, было бы преждевременно делать выводы об их однозначной эффективности ввиду разрозненного характера процесса их изучения *in vivo*. Если рассматривать вышеуказанные регуляторы теломераз как потенциальные лекарственные агенты, потребуется сфокусировать внимание на их фармакологических и фармакодинамических показателях, возможных механизмах формирования резистентности и идиосинкразии. Для попытки решения данного вопроса необходима многолетняя работа по формированию обширной базы мультицентровых исследований *in vitro*, с последующим переходом к стадии *in vitro* в рамках доказательной медицины. Теломеразы являются далеко не единственным ключевым звеном в онкогенезе, однако изучение действия ее регуляторов на злокачественные процессы в разных типах клеток/тканей поможет добиться серьезного продвижения в понимании глубоких основ тераностики (диагностика + лечение опухолей).

ИММУННАЯ ТЕОРИЯ

Одной из наиболее молодых теорий старения является иммунная теория, оформившаяся в начале 2000-х гг., отчасти созвучная с теломерной теорией. Утрата собственной теломеразной активности свойственна всем клеткам, проходящим специализированную дифференцировку, в т.ч. Т-лимфоцитам [28, 29]. Это может приводить к более низкой устойчивости пожилых людей к различным антигенам, в частности инфекционным (вирусы, бактерии, грибы) и опухолевым (метастазы) агентам [30]. На клеточном уровне это объясняется прогрессирующим снижением интенсивности хемотаксиса, фагоцитарной активности, повышением экспрессии провоспалительных цитокинов, развитием аномалий внутриклеточного сигналинга и выработки колониестимулирующих факторов [31].

Несмотря на приоритетную роль теломераз-ассоциированных неинфекционных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания) в танатогенезе, предпринимались попытки найти взаимосвязь между функциональным состоянием клеточного иммунитета и старением. Примером тому являются попытки стимуляции витальных функций лабораторных

животных путем введения *in vitro* стволовых клеток — предшественниц гемопоэза и иммуногенеза. По итогам одной из аутотрансплантаций молодого костного мозга было неожиданно выявлено подавление выработки у подопытных животных нейросупрессоров (CCL11) и β 2-микроглобулина, что способствовало повышению когнитивных функций: улучшению памяти и скорости мышления [32].

В контексте данной темы занимательным является вопрос о связи между патологией иммунного статуса и возраст-обусловленным снижением когнитивных функций. По данным исследования, проведенного в г. Сакраменто (штат Калифорния, США) среди 1337 пациентов пожилого возраста (>60 лет), отмечалась взаимосвязь между траекторией снижения когнитивных функций по данным Краткой Шкалы Оценки психического статуса (Modified Mini-Mental State Examination), с одной стороны, а также повышением базального уровня цитокинов IL-6 ($\beta=0,0935$ (95% ДИ: 0,055–0,13), TNF- α ($\beta=0,0944$ (95% ДИ: 0,032–0,157) и титром антител к цитомегаловирусу (CMV IgG) ($T=0,0409$ (95% ДИ: 0,013–0,069). Нельзя исключать, что подобного рода результат был достигнут за счет более эффективного распознавания и уничтожения нейротропных инфекционных агентов (в т.ч. вышеназванного цитомегаловируса, прионов). Такой неожиданный результат в перспективе может стать многообещающей основой для дальнейшего изучения и разработки цитокин-ассоциированных методов скрининга, ранней диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Пика и т.д.) [33].

Несмотря на обнадеживающие результаты вышеуказанных экспериментов и важность проблемы, иммунная теория старения остается до сих недооцененной исследователями. Причиной тому является необходимость многолетних координированных усилий между представителями фундаментальной и клинической медицины разных стран. Авторы обзора из оптимистических соображений придерживаются мнения, что широкое внедрение генно-инженерных технологий станет реальностью уже в первой половине XXI в.

ЭНДОКРИННАЯ ТЕОРИЯ

Основоположником и пионером эндокринной теории старения является французский патофизиолог Шарль Эдуар Броун-Секар (Broun-Sequard, 1817–1894), в 1889 г. определивший старение как следствие «нарушения в гормональной секреции организма на целостно-физиологическом уровне организации протоплазмы» [34]. На сегодняшний день имеются достоверные данные, что активность эндокринных желез меняется на разных этапах онтогенеза. Например, у пожилых пациентов (≥ 60 лет) чаще выявляется субклинический гипотиреоз с уровнем тиреотропного гормона в пределах 7–10 мЕд/л [35], снижение фракций общего и свободного тестостерона [36], а также выраженное снижение пиковой концентрации мелатонина в среднем на 50% от уровня 20-летнего возраста [37].

Другим показательным примером эндокринного старения являются менопауза (у женщин) [38, 39]

Таблица 2. Потенциальные агенты-регуляторы (активаторы/ингибиторы) теломераз (по Fragkiadaki P et al., 2022) [27]

Наименование потенциальной группы регуляторов теломеразы и ее происхождение	Наименование потенциального агента-регулятора теломеразы	Механизм действия
Синтетические ингибиторы теломеразы	BIBR1532 (нафталиновое производное бензойной кислоты)	Торможение образования тандемных повторов ТТАГГ
	Производные дигидропиразола	Блокада субъединицы теломеразы <i>hTERT</i>
	Сибилинин	Подавление активности каталитической субъединицы теломеразы; подавление экспрессии гена <i>hTERT</i> в злокачественных клетках молочной железы
	Производные куркуминоидов	Снижают аффинность теломеразы к участкам теломер
	Производные этилсульфонилфторида	Потенциально ингибируют теломеразу посредством связывания с геном <i>hTERT</i>
	Производные 1,4-имидазола	Алкилирующие и алифатические фрагменты блокируют активные участки теломеразы
	Димерный имидазол	Разрушение Т-петли теломер
	Иметелстат	Прямое блокирующее связывание с теломеразами
	Малые интерферирующие РНК	Подавление экспрессии (сайленсинг) гена <i>hTERT</i> посредством РНК-интерференции
	Акридин	Связывание с белками-шаперонами HSP90 с формированием лигандов — ингибиторов теломеразы
Натуральные ингибиторы теломеразы	Кумарины	Подавление теломеры путем связывания с промотором <i>C-MYC</i>
	Оксоизоапорфин	Стабилизация теломер
	Индол-3-карбинол	Подавление экспрессии мРНК <i>hTERT</i>
Натуральные активаторы теломеразы	Диэтилстилбестрол	В сочетании с индол-3-карбинолом — подавление экспрессии мРНК <i>hTERT</i>
	Циклоастратегенол	Стимулирует выработку теломеразы через сигнальные пути ERK, JAK/STAT
	PROX1 (гомеобоксный белок Просперо 1)	Обладает активирующей активностью к рецепторам <i>hTERT</i>
	CDCL5 (Cell division cycle like-5)	Активация транскрипции промотора <i>hTERT</i>
	SPT5 (<i>Suppressor of Ty 5 homolog</i>)	Опухолоспецифичный стимулятор теломеразы
	RFPL3 (Ret Finger Protein Like 3)/CBP (cyclic AMP response element binding protein)	Совместный запуск ацетилирования RFPL3-белка и активации <i>hTERT</i>
	Лептин	Активация <i>hTERT</i> посредством связывания белков STAT3 и Мус/Max/Mad между собой
Синтетические активаторы теломеразы	GRN510 (производное циклоастратегенола)	Активация экспрессии гена <i>hTERT</i>

Примечание. Курсивом обозначены названия генов, обычным шрифтом — названия фармакологических агентов, оказывающие активирующее (активаторы) и ингибирующее (ингибиторы) влияние на активность теломеразы.

и андропауза (у мужчин). Наступление данного периода у женщин связано с сочетанным снижением функции тестикул и яичников, сопровождается лабораторными признаками гипергонадотропного гипогонадизма, недостаточностью секреции гормона роста и соматомединов (инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1, -2), гиперреактивностью мозгового слоя надпочечников, повышением активности ядерных минералокортикоидных рецепторов с развитием метаболических (ожирение, сахарный диабет 2 типа), сердечно-сосудистых (дисфункция эндотелия, дислипидемия), скелетно-мышечных (остеопения, остеопороз, саркопения) и урогенитальных нарушений (генитоуринарный синдром, недержание мочи, дизурия) [38].

По мнению авторов, разработка эндокринной теории старения позволяет расширить сведения об известных на сегодняшний день гормонах, выделить ранее не изученные регуляторы жизненно важных функций. Однако проводить подобного рода исследования крайне важно параллельно с интенсивным изучением структуры и активности рецепторов у пациентов при различных эндокринных заболеваниях, так как без их существования и работы циркуляция гормонов и реализация их действия бессмысленны [39].

ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ КАК РЕЗУЛЬТАТ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Повреждение ДНК — это многоуровневый процесс, затрагивающий наследственную информацию на системном (нарушения транскрипции, репликационный стресс), молекулярном (хромосомные, генные aberrации) и клеточном уровнях (сбой пролиферации стволовых клеток, повреждение митохондрий) [34].

Повреждение наследственной информации является следствием воздействия множества факторов, разных по своей природе и интенсивности. Любой дефект ДНК несет угрозу как для отдельной клетки, так и для всего организма, поэтому существуют механизмы репарации ДНК [40–46].

К непосредственным причинам повреждения ДНК *in vivo* и *in vitro* относят целый спектр биохимических превращений: повреждение активными формами кислорода [43], внутриклеточное накопление поврежденных агрегированных белков [41, 42], дезамидирование [44], гликирование белков (при нарушениях углеводного обмена — более стремительно) [45], нарушение системы протеолитической системы дегградации белков [46] и т.д. ДНК-повреждающие механизмы лежат также в основе ятрогенных побочных эффектов современной адьювантной терапии при онкологических заболеваниях. Многолетнее применение такого рода терапии за счет системности действия и невозможности обеспечения избирательной деструкции опухолевых клеток зачастую оборачивается повышением риска развития возраст-ассоциированных заболеваний и ухудшением прогноза для пациентов [42]. Помимо противоопухолевого эффекта аккумуляция вышеперечисленных молекулярно-генетических взаимодействий приводит к многоуровневой дегградации организма: дестабилизации генома, укорочению теломер, нарушениям эпигенетических механизмов, нарушениям протеостаза, повреждениям клеточных рецепторов к питательным

субстратам (глюкоза, свободные жирные кислоты), митохондриальной дисфункции, нарушению межклеточной коммуникации с исходом в апоптоз и т.д. [43–46]. По мнению авторов, систематизация известных и поиск новых механизмов повреждения/репарации генетического аппарата ДНК являются одними из первоочередных задач отечественной доказательной геронтологии, решение которой позволит создать должный импульс к интенсификации развития фундаментальной и клинической медицины.

НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К ANTI-AGE ТЕРАПИИ

Современная биологическая наука обладает широким арсеналом методов изучения процессов старения и разработки лечебно-профилактических стратегий.

Одним из перспективных направлений представляется разработка anti-age терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). МСК являются группой гетерогенных клеток, обладающих способностью к мультипотентной дифференцировке [47, 48]. Данный вид клеток можно экстрагировать из различных доступных тканей человека в лабораторных условиях (костный мозг, подкожно-жировая клетчатка, зубная пульпа) с последующим репрограммированием для получения различных клеток [48]. Такого рода манипуляции могут потенциально применяться для восстановления целостности органов и тканей при повреждениях различного генеза с последующим исходом в виде увеличения продолжительности жизни.

Данный вид терапии в отдельных случаях доказал эффективность при купировании особо опасных состояний, требующих реанимационной поддержки, например, при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). По данным исследования 2015 г., проведенного на базе Каролинского и Уппсальского университетов (Швеция), введение 2 пациентам (58 и 46 лет соответственно) с клинической картиной ОРДС культуры МСК в расчете 2×10^6 клеток/кг массы тела позволило добиться видимого улучшения по данным лабораторно-инструментальных исследований и благоприятного исхода заболевания [49–51]. Несмотря на сиюминутный успех экспериментального лечения ОРДС, пациенты нуждаются в продолжении научного наблюдения с целью определения шансов развития побочных эффектов (например, злокачественных новообразований, иммунодефицитов и т.д.).

Одной из потенциальных областей применения МСК является трансплантология, успешному развитию которой препятствует одно из самых опасных и жизнеугрожающих осложнений — реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [52]. Препаратами первой линии для лечения РТПХ традиционно являются глюкокортикостероиды, однако в 50% случаев развития острой формы РТПХ данная терапия оказывается неэффективной, что приводит к увеличению риска смерти в течение ближайших 2 лет у резистентных пациентов до 80%. Хронические формы РТПХ требуют назначения глюкокортикостероидов длительного действия, что предсказуемо чревато высоким риском развития побочных эффектов (язвенная болезнь, остеопороз, прибавка массы тела, нарушения углеводного обмена и т.п.).

По данным Kelly K. и соавт. (2021) [52], в качестве препаратов второй линии могут рассматриваться МСК, обладающие иммуносупрессивным и иммунорегуляторными эффектами за счет выработки цитокинов, переноса митохондрий, внеклеточного переноса РНК с помощью микровезикул и экзосом. Несмотря на многообещающие возможности, МСК на сегодняшний день не могут широко применяться для лечения РТПХ, пока не продемонстрируют эффективность и безопасность в рандомизированных мультицентровых слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Тем не менее МСК-терапия в эндокринологии потенциально может найти свое применение при целом ряде состояний, например синдроме диабетической стопы, восстановлении функции β -клеток при сахарном диабете 1 типа, надпочечниковой недостаточности, врожденной дисфункции коры надпочечников, преждевременной недостаточности яичников и т.д.

Также в научно-медицинской литературе упоминается и другой метод персонализированной anti-age терапии — трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) — процедура переноса кишечной микробиоты в составе фекального материала от здорового донора к больному реципиенту (эндоскопически *per os/rectum*) с целью восстановления баланса микрофлоры кишечника. Данный метод является золотым стандартом лечения псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile* [53]. Представители кишечной микробиоты, включающей в себя более 10^{14} микроорганизмов (бактерии, бактериофаги, грибы), определенным образом влияют, по современным данным, на обмен биологически активных веществ в ЦНС (ГАМК, серотонин, дофамин, гистамин, глутамат, ацетилхолин) [54] и формируют коммуникативную ось «кишечник-мозг» [55]. Наличие подобных нейровисцеральных связей дает потенциальные возможности для осуществления трансплантации микробиоты (*Acidobacteria* и *Bifidobacterium* вместо *Helicobacteraceae* и *Desulfovibrionaceae*) лицам с нейродегенеративными заболеваниями; осуществление подобной процедуры в Нанкинском университете (КНР) на трансгенных лабораторных мышах APP^{swe}/PS1^{dE9} (n=16) позволило снизить уровень нейронального накопления бета-амилоида ($A\beta$ -40, $A\beta$ -42) и т-фосфорилирования ($p < 0,01$) — ключевых патогенетических звеньев болезни Альцгеймера [55]. Следует отметить, что осуществление испытаний по трансплантации микробиоты людям с целью anti-age терапии является на сегодняшний день потенциально бесперспективным с точки зрения соблюдения этических норм, создания соответствующей инфраструктуры, организации логистики и соблюдения норм безопасности.

Другим не менее перспективным методом управления старения является разработка препаратов трансмембранного белка Klotho, активно участвующего в регуляции кардиоренальных и ренокардиальных взаимодействий, углеводного и минерально-костного обмена; его концентрация снижается в связи с возрастом *in vivo*, а его отсутствие у нокаутных мышей вызывает преждевременную гибель [56]. В качестве методов «Klotho-терапии» предлагаются различные гипотетические методики: деметилирование промотора Klotho

ингибиторами ДНК-метилтрансферазы, ингибирование деацетилаз гистонов А, активация PPAR- γ рецепторов тиазолидиндионами (пиоглитазон, троглитазон), назначение синтетических аналогов витамина D (парикальцитол) и т.д. [56]. Именно поэтому, с точки зрения авторов, разработка и изучение моделей «управления белком Klotho» является интересным с точки зрения расширения и даже возрождения научного интереса к ранее забытым/ограниченно применяемым/запрещенным лекарственным средствам при условии успешного проведения мультицентровых рандомизированных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что среди существующих на сегодня теорий старения нет ни одной, которую можно было бы безоговорочно противопоставить другим и считать единственно правильной. Авторы придерживаются позиции, что в основе возраст-ассоциированных заболеваний лежит синергическое взаимодействие всех вышеперечисленных факторов в различном соотношении у каждого отдельно взятого индивидуума. Например, у одной группы пациентов могут преобладать эндокринные механизмы старения (за счетотященного анамнеза по углеводному обмену, заболеваниям щитовидной железы), у другой — патология иммунного ответа (ВИЧ-инфекции, иммунодефициты др. генеза) и т.д. Старение является результатом нарушений способности наследственного материала клеток и тканей к репарации в результате накопления генетических, эпигенетических, теломерных, эндокринных и иммунных аномалий в процессе онтогенеза. Развитие концепции персонализированной медицины требует не только углубленного изучения фундаментальных вех, но также создания и испытания лекарственных средств в соответствии с догмами доказательной медицины. Изучение омиксных (геномных, протеомных и метаболомных) механизмов старения и методов их управления необходимо для решения насущных проблем современного отечественного и мирового здравоохранения.

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. Михеев Р.К., Оплетаяева О.Н. — концепция и дизайн исследования; Михеев Р.К., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С. — сбор и обработка материала; Михеев Р.К., Одарченко А.С., Григорян О.Р. — написание текста; Андреева Е.Н., Григорян О.Р. — редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lefever R. The rehabilitation of irreversible processes and dissipative structures' 50th anniversary. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2018;376(2124):20170365. doi: <https://doi.org/10.1098/rsta.2017.0365>
2. Tlidi M, Clerc MG, Panajotov K. Dissipative structures in matter out of equilibrium: from chemistry, photonics and biology, the legacy of Ilya Prigogine (part 1). *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2018;376(2124):20180114. doi: <https://doi.org/10.1098/rsta.2018.0114>
3. Tlidi M, Clerc MG, Panajotov K. Dissipative structures in matter out of equilibrium: from chemistry, photonics and biology, the legacy of Ilya Prigogine (part 2). *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2018;376(2135):20180276. doi: <https://doi.org/10.1098/rsta.2018.0276>
4. Bowen RL, Atwood CS. Living and dying for sex. A theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones. *Gerontology.* 2004;50(5):265-290. doi: <https://doi.org/10.1159/000079125>
5. World Health Organization. *Overview of Ageing* [cited 24.09.23]. Available from: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
6. Haber C. Life extension and history: the continual search for the fountain of youth. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(6):B515-B522. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/59.6.b515>
7. Cornaro L. *The Art of Living Long* (1558). Reprint. New York: Arno Press; 1979.
8. Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA methylation biomarkers in aging and age-related diseases. *Front Genet.* 2020;(11):171. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00171>
9. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, et al. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016;(29):90-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>
10. Johnson TE. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science.* 1990;249(4971):908-912. doi: <https://doi.org/10.1126/science.2392681>
11. Tissenbaum HA, Ruvkun G. An insulin-like signaling pathway affects both longevity and reproduction in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics.* 1998;148(2):703-717. doi: <https://doi.org/10.1093/genetics/148.2.703>
12. Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Gilani SJ, et al. Genes and longevity of lifespan. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1499. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031499>
13. Peixoto P, Cartron PF, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to nowadays: A brief history of epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7571. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21207571>
14. Bhakat KK, Sengupta S, Mitra S. Fine-tuning of DNA base excision/strand break repair via acetylation. *DNA Repair (Amst).* 2020;(93):102931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2020.102931>
15. Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018;19(6):371-384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
16. Prinz A., Tavernarakis N. SUMOylation in Neurodegenerative Diseases // *Gerontology.* 2020. Vol. 66, № 2. P. 122–130.
17. Koyuncu S, Loureiro R, Lee HJ, et al. Rewiring of the ubiquitinated proteome determines ageing in *C. elegans*. *Nature.* 2021;596(7871):285-290. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03781-z>
18. Gros Lambert J, Prokhorova E, Ahel I. ADP-ribosylation of DNA and RNA. *DNA Repair (Amst).* 2021;(105):103144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103144>
19. Liu G, Chen H, Liu H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators. *Med Res Rev.* 2021;41(2):1089-1137. doi: <https://doi.org/10.1002/med.21753>
20. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [published correction appears in *Genome Biol.* 2015;16:96]. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115. doi: <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
21. *DNA Methylation Age Calculator.* Available from: <https://dnamage.genetics.ucla.edu/home/>
22. Bell CG, Lowe R, Adams PD, et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biol.* 2019;20(1):249. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1824-y>
23. Chan M, Yuan H, Soifer I, et al. Novel insights from a multiomics dissection of the Hayflick limit. *Elife.* 2022;(11):103144. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.70283>
24. Perona R. The Nobel Prize in physiology or medicine 2009 «for telomere biology» and its relevance to cancer and related diseases. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(10):647-649. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-010-0572-y>
25. Aguado J, d'Adda di Fagnagna F, Wolvetang E. Telomere transcription in ageing. *Ageing Res Rev.* 2020;(62):101115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101115>
26. Lalonde M, Chartrand P. TERRA, a multifaceted regulator of telomerase activity at telomeres. *J Mol Biol.* 2020;432(15):4232-4243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.02.004>
27. Fragkiadaki P, Renieri E, Kalliantasi K, et al. Telomerase inhibitors and activators in aging and cancer: A systematic review. *Mol Med Rep.* 2022;25(5):158. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12674>
28. Wu L, Fidan K, Um J-Y, Ahn KS. Telomerase: Key regulator of inflammation and cancer. *Pharmacol Res.* 2020;(155):104726. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104726>
29. Wang Y, Sušac L, Feigon J. Structural biology of telomerase. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(12):a032383. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032383>
30. Bouso P, Wahn V, Douagi I, et al. Diversity, functionality, and stability of the T cell repertoire derived in vivo from a single human T cell precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(1):274-278. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.274>
31. Pereira B, Xu X-N, Akbar AN. Targeting inflammation and immunosenescence to improve vaccine responses in the elderly. *Front Immunol.* 2020;(11):104726. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583019>
32. Das MM, Godoy M, Chen S, et al. Young bone marrow transplantation preserves learning and memory in old mice. *Commun Biol.* 2019;2(1):73. doi: <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0298-5>
33. Uziel O, Lahav M, Shargian L, et al. Premature ageing following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1438-1446. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0839-z>
34. Epelbaum J. Neuroendocrinology and aging. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):808-811. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01720.x>
35. Iwen KA, Brabant G. Therapie mit schilddrüsenhormonen im alter thyroid hormone therapy in old age. *Internist (Berl).* 2020;61(6):541-548. doi: <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00790-4>
36. Corona G, Krausz C. Late-onset hypogonadism a challenging task for the andrology field. *Andrology.* 2020;8(6):1504-1505. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12917>
37. Tan D, Xu B, Zhou X, Reiter R. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules.* 2018;23(2):301. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
38. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny.* 2014;13(4):213-220. doi: <https://doi.org/10.5114/pm.2014.44996>
39. Hill M, Trískala Z, Honcú P, et al. Aging, hormones and receptors. *Physiol Res.* 2020;69(S2):S255-S272. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934523>
40. Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature.* 2021;592(7856):695-703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03307-7>
41. Carusillo A, Mussolino C. DNA damage: From threat to treatment. *Cells.* 2020;9(7):1665. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9071665>
42. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(5):235-263. doi: <https://doi.org/10.1002/em.22087>
43. Shi T, Dansen TB. Reactive Oxygen Species induced p53 activation: DNA damage, redox signaling, or both? *Antioxid Redox Signal.* 2020;33(12):839-859. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8074>
44. Chen X, Fu W, Luo Y, et al. Protein deamidation to produce processable ingredients and engineered colloids for emerging food applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2021;20(4):3788-3817. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12759>
45. Galzio R, Rosati F, Benedetti E, et al. Glycosylated nucleolin as marker for human gliomas. *J Cell Biochem.* 2012;113(2):571-579. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.23381>

46. Fielden J, Ruggiano A, Popović M, Ramadan K. DNA protein crosslink proteolysis repair: From yeast to premature ageing and cancer in humans. *DNA Repair (Amst)*. 2018;71(2):198-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2018.08.025>
47. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
48. Geng Y, Yang J, Li S, Chen M. Chyloid fat carried adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate wound healing via promoting angiogenesis. *Ann Plast Surg*. 2021;87(4):472-477. doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002778>
49. Shyh-Chang N, Ng HH. The metabolic programming of stem cells. *Genes Dev*. 2017;31(4):336-346. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.293167.116>
50. Simonson OE, Mougiakakos D, Heldring N, et al. In vivo effects of mesenchymal stromal cells in two patients with severe acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(6):845]. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(10):1199-1213. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0021>
51. Simonson OE, Stähle E, Hansen T, et al. Five-year follow-up after mesenchymal stromal cell-based treatment of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(7):1051-1055. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0544LE>
52. Kelly K, Rasko JEJ. Mesenchymal stromal cells for the treatment of graft versus host disease. *Front Immunol*. 2021;(12):761616. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761616>
53. Shabbir U, Arshad MS, Sameen A, Oh DH. Crosstalk between Gut and brain in Alzheimer's disease: The role of gut microbiota modulation strategies. *Nutrients*. 2021;13(2):690. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020690>
54. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang H-L. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: Implications for pathogenesis and treatment. *Mol Neurobiol*. 2020;57(12):5026-5043. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
55. Sun J, Xu J, Ling Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):189. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0525-3>
56. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, aging, and the failing kidney. *Front Endocrinol*. 2020;11(12):5026-5043. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00560>

Рукопись получена: 09.03.2023. Одобрена к публикации: 15.05.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

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 Рафаэльевна, 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>; SPIN-код: 9413-5136; 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

Одарченко Арина Сергеевна [Arina S. Odarchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-142X>;

e-mail: iceberg1995@mail.ru

Оплетаева Олеся Николаевна, к.филос.н., доцент [Olesya N. Opletaeva, PhD, professor]; SPIN-код: 3206-9425;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4356-3420>; e-mail: opleole@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Одарченко А.С., Оплетаева О.Н. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13278>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YuS, Odarchenko AS, Opletaeva ON. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13278>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КОРТИКОТРОПИН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ В СОСТАВЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА



© Д.В. Реброва^{1*}, С.И. Григорова², Н.В. Ворохобина³, Е.А. Згода¹, К.Ю. Новокшонов¹, С.Г. Феофанова², В.Ф. Русаков¹, Л.М. Краснов¹, Е.А. Федоров¹, И.К. Чинчук¹, Ш.Ш. Шихмагомедов¹, А.А. Пушкарук¹, Р.А. Черников¹, И.В. Слепцов¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

²Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлен клинический случай мужчины 66 лет, у которого была выявлена гормонально-неактивная макроаденома гипофиза, осложненная эрозией роговицы и частичной атрофией зрительного нерва левого глаза вследствие экзофтальма. Повышение уровня пролактина было расценено как «stalk-effect». Пациенту была выполнена трансназальная аденомэктомия гипофиза с последующим регрессом симптомов. Через 4 года на фоне новой коронавирусной инфекции появились нарастающая общая слабость, головные боли, кризовое повышение уровня артериального давления и приступы тахикардии. При компьютерной томографии (КТ) случайно выявлено новообразование надпочечника, лабораторно — выраженный гиперкортизолизм, повышенный уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ), гипокалиемия, гипергликемия, повышение уровней метанефрина и норметанефрина. В стационаре у пациента развился острый стероидный психоз, после купирования которого выполнена адреналэктомия с опухолью, гистологически подтверждена феохромоцитома. После операции отмечались регресс симптоматики, развитие надпочечниковой недостаточности с пониженными уровнями АКТГ и кортизола. При дальнейшем обследовании установлен полинодозный эутиреоидный зоб, по данным тонкоигольной аспирационной биопсии узлов — тиреоидит Хашимото (Bethesda II). Лабораторно выявлен первичный гиперпаратиреоз. По данным УЗИ, скинтиграфии с Tc99m-Технетрилом и КТ выявлено увеличение околощитовидной железы (ОЩЖ) слева. Выполнены двусторонняя ревизия шеи, удаление аденом правой верхней и левой верхней ОЩЖ. В послеоперационном периоде нормализовались уровни кальция и паратгормона. Учитывая наличие сочетания множественных опухолей эндокринной системы (первичного гиперпаратиреоза, кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы, гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза, многоузлового нетоксического зоба), установлен синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) клинически. При исследовании 2 и 10 экзонов гена *MEN1* мутаций не выявлено, что не исключает наличие наследственного синдрома. Больной находится под наблюдением. Пациентов с эктопической гиперпродукцией АКТГ феохромоцитомой в составе синдрома МЭН1, подобных описанному в данной статье, в доступной литературе на русском и английском языках найдено не было, в связи с чем есть основания считать представленный случай первым.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; первичный гиперпаратиреоз; синдром Кушинга; эктопическая секреция АКТГ; кортикотропин.

CORTICOTROPIN-PRODUCING PHEOCHROMOCYTOMA IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

© Dina V. Rebrova^{1*}, Svetlana I. Grigорова², Natalya V. Vorokhobina³, Ekaterina A. Zgoda¹, Konstantin Yu. Novokshonov¹, Svetlana G. Feofanova², Vladimir F. Rusakov¹, Leonid M. Krasnov¹, Elisey A. Fedorov¹, Igor K. Chinchuk¹, Shamil Sh. Shikhmagomedov¹, Aleksandr A. Pushkaruk¹, Roman A. Chernikov¹, Ilya V. Sleptsov¹

¹Saint Petersburg State University Hospital, St. Petersburg, Russia

²Leningrad Region Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

A clinical case of a man 66 y.o. who was diagnosed with hormone-inactive pituitary macroadenoma complicated by corneal erosion and partial atrophy of the optic nerve of the left eye due to exophthalmos. The increase in prolactin level was regarded due to a «stalk-effect». The patient underwent a transnasal pituitary adenectomy with subsequent regression of symptoms. After 4 years, against the background of a new coronavirus infection, increasing general weakness, headaches, a crisis increase in blood pressure and tachycardia attacks appeared. Computed tomography (CT) accidentally revealed an adrenal incidentaloma, in laboratory tests — hypercortisolism, elevated ACTH levels, hypokalemia, hyperglycemia, increased levels of metanephrine and normetanephrine. The patient developed acute steroid psychosis, after which an adrenalectomy with a tumor was performed, a pheochromocytoma was histologically confirmed. After surgery, there was a regression of symptoms, the development of adrenal insufficiency with reduced levels of ACTH and cortisol. Upon further examination, a polynodose euthyroid goiter was established, the biopsy of the nodes — Hashimoto's thyroiditis (Bethesda II). Meanwhile, primary hyperparathyroidism was detected. According to ultrasound, scintigraphy with Tc99m-Technetrit and CT revealed an increase of left parathyroid gland. A bilateral revision of the neck, removal of the right upper and left upper parathyroid adenomas were performed. In the postoperative period, the levels



of calcium and parathyroid hormone were normalized. Given the presence of a combination of multiple tumors of the endocrine system (primary hyperparathyroidism, corticotropin-producing pheochromocytoma, hormone-inactive pituitary macroadenoma, polynodose euthyroid goiter), the MEN1 syndrome was clinically established. The study of 2 and 10 exons of the *MEN1* gene revealed no mutations, which does not exclude the presence of a hereditary syndrome. The patient continues observation. In the available literature in Russian and English languages the case of ACTH pheochromocytoma as part of the MEN type 1 syndrome have not been found. Therefore, we consider the presented case to be the first one.

KEYWORDS: pheochromocytoma; parathyroid adenoma; multiple endocrine neoplasia type 1; corticotropin ectopic secretion; acth ectopic; cushing syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Множественные эндокринные неоплазии (МЭН) — редкие генетические синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования, отличающиеся высокой пенетрантностью. Для каждого синдрома характерно развитие опухолей или гиперплазии нескольких эндокринных органов. В настоящее время выделяют 4 типа синдромов МЭН.

Для синдрома МЭН 1 типа (синдром Вермера) наиболее характерно развитие первичного гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желез с пенетрантностью более 90–95% [1]. У 30–70% пациентов развиваются нейроэндокринные опухоли (НЭО), из них в 80% случаев процесс локализуется в поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке (гастриннома, инсулинома, РР-ома, гормонально-неактивные опухоли) [3]. Реже встречаются НЭО желудка, кишечника, тимуса и легких. Очень редко (менее 1% случаев) глюкагонома и опухоль, продуцирующая вазоактивный интестинальный пептид (ВИПома) [1, 3]. В 30–40% случаев обнаруживают опухоли гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома, гормонально-неактивные аденомы), в 40% случаев — доброкачественные новообразования надпочечников, которые могут быть как с гормональной активностью, так и без нее [3]. Адренкортикальный рак и феохромоцитома встречаются очень редко (менее 1% случаев) [1]. Кроме того, у 40% пациентов с МЭН 1 типа могут быть неэндокринные проявления: различные кожные образования (подкожные липомы, ангиофибромы и коллагеномы), опухоли центральной нервной системы (менингиомы, эпендимомы, шванномы) и гладкой мускулатуры (лейомиомы). Кроме того, у женщин с данным наследственным синдромом обнаруживается повышенный риск рака молочной железы. Кожные изменения могут предшествовать развитию клинической картины [2]. Появление синдрома МЭН 1 типа ассоциировано с мутацией гена *MEN1*. На настоящий момент известно около 1200 разных мутаций данного гена, но в 5–25% случаев обнаружить их доступными методами не удается [3].

Фенотипически схожим с синдромом МЭН 1 типа является выявленный в последнее десятилетие синдром МЭН 4 типа, который ассоциирован с инактивирующей мутацией гена супрессора опухоли *CDKN1B*. Считается, что около 1–2% семей с клинически установленным синдромом МЭН 1 типа на самом деле имеют МЭН 4 типа [2]. Для пациентов с синдромом МЭН 4 типа характерно сочетание первичного гиперпаратиреоза, опухолей гипофиза, надпочечников, почек, поджелудочной железы, карциноидов бронхов и желудка, гастриномы, рака молочной железы, шейки матки, яичка, а также встречается папиллярная карцинома щитовидной железы [4].

При синдромах МЭН 2 типа практически в 100% случаев встречается медуллярная карцинома щитовидной железы, в 50–75% случаев диагностируют феохромоцитому. Для синдрома МЭН 2А типа (синдром Сиппла) характерно развитие первичного гиперпаратиреоза, болезни Гиршпрунга (аганглиоз толстой кишки), кожного лихеноидного амилоидоза. При синдроме МЭН 2В типа (синдром Горлина) у пациентов выявляется марфаноподобная внешность, деформация грудной клетки и стоп, а также ганглионевромы конъюнктивы глаз, роговично-ганглионевромы ЖКТ (языка, рта, кишечника) [5, 6].

Диагностика синдромов МЭН основана на выявлении клинических проявлений при сочетании двух или более характерных для синдрома опухолей. Также диагноз может быть поставлен на основе обнаружения одной опухоли при наличии родственника первой степени родства с установленным соответствующим синдромом или при подтверждении ассоциированной генетической мутации даже в отсутствие признаков заболевания [3, 6].

В настоящей статье представлено описание редкого случая кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы при синдроме МЭН.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 66 лет, поступил в эндокринологическое отделение ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (ЛОКБ) 21.03.2021 с жалобами на нарастающую общую слабость, быструю утомляемость, выраженную слабость в ногах, головокружение, шум в ушах, дрожь в руках, сильную потливость, изжогу, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение уровня артериального давления (АД) максимально до 270 и 140 мм рт. ст., запоры до 3–5 сут.

В течение последнего года пациента беспокоили осиплость и огрубение голоса, выраженные отеки поясницы, кистей, лица, нижних конечностей до уровня коленных суставов. За последние полгода было отмечено снижение массы тела на 10 кг.

Из анамнеза известно, что ухудшение состояния пациент стал отмечать с 2014 г., когда появились жалобы на головные боли, головокружения, нарушения зрения и слуха, ухудшение памяти. В 2016 г. в связи с присоединением чувства давления в области глазниц и появлением одностороннего экзофтальма был направлен на визуализирующее исследование.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 21.04.2016 в хиазмально-селлярной области (ХСО) определено образование размерами 26×25×25 мм с однородной структурой, прилежащее и оттесняющее верху перекрест зрительных нервов, интимно прилежащее

к внутренним сонным артериям, сжимающее прилежащие отделы в проекции прямой извилины левой лобной доли, супраселлярную цистерну и передние отделы III желудочка. Отмечено пролабирование дна турецкого седла в клиновидную пазуху.

По результатам гормонального обследования данных за гормональную активность получено не было. Кортикотропин (АКТГ) составил 2,881 пмоль/л (1,034–10,736), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 1,46 мМЕ/мл (1,27–19,26), лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 1,58 мМЕ/мл (1,24–8,62), соматотропный гормон (СТГ) — 0,311 нг/мл (0,003–0,971), тиреотропный гормон (ТТГ) — 6,0742 мкМЕ/мл (0,35–4,94). Полученное повышение уровня пролактина до 1277,87 мМЕ/мл (55,97–278,36) было трактовано как «stalk-effect» (эффект сдавленной ножки гипофиза с нарушением транспорта дофамина и, соответственно, увеличением секреции пролактина). Офтальмологом были выявлены эрозия роговицы и частичная атрофия зрительного нерва левого глаза вследствие экзофтальма.

В 2016 г. пациенту была выполнена трансназальная аденомэктомия гипофиза. По данным контрольной МРТ после оперативного вмешательства визуализированы кистозно-фиброзные изменения в области дна турецкого седла и остаточная ткань образования вдоль переднелевой стенки турецкого седла, пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла, смещение воронки гипофиза вправо. Далее вплоть до 2021 г. контроль инструментальных и гормональных исследований не проводился.

С 2019 г. у пациента стало повышаться АД до 170–180 и 90–100 мм рт. ст., в связи с чем назначена гипотензивная терапия (лозартан), что способствовало значительному улучшению самочувствия.

Ухудшение состояния отмечено с середины 2020 г., когда у пациента появились сильные головные боли, повышенная потливость, нарастающая общая слабость. В январе 2021 г. на фоне новой коронавирусной инфекции периодически уровень АД повышался до 270 и 140 мм рт. ст., что сопровождалось ощущением дрожи рук и тела, чувством «жара», повышенной потливостью. В связи с ухудшением состояния в феврале 2021 г. госпитализирован в городскую больницу города Санкт-Петербурга.

Учитывая выявленные участки гипокинезии миокарда по результатам эхокардиографии, пациенту была выполнена коронарография. Визуализирован стеноз 20–30% дистальной трети левой огибающей артерии (LCx) с удовлетворительным периферическим кровотоком.

При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки обнаружено новообразование медиальной ножки левого надпочечника размерами 33×35×35 мм с нативной плотностью +22 HU, неоднородной структуры. Кортизол в сыворотке крови утром был 1299 нмоль/л (154–657), вечером — 1044 нмоль/л, уровень калия в крови колебался от 2,7 до 3,2 ммоль/л (3,5–5,1), содержание глюкозы в крови повышалось до 12,1 ммоль/л (4,1–6,0). После «ночного» теста с 1 мг дексаметазона кортизол сыворотки крови составил 1044,9 нмоль/л (подавления выработки кортизола не было). По клиническим и лабораторным данным у пациента заподозрен эндогенный гиперкортицизм.

На фоне приема спиронолактона (200 мг в сутки), бисопролола (2,5 мг в сутки), нифедипина (10 мг в сутки), торасемида (10 мг в сутки), препаратов калия сохранялось приступообразное повышение уровня АД (до 180 и 100 мм рт. ст.), сопровождающееся чувством «жара в теле», дрожью в руках, повышенной потливостью, чувством страха, общей слабостью. Приступы беспокоили чаще в ранние утренние часы, купировались самостоятельно. Уровень АД 160 и 90 мм рт. ст. пациент субъективно не ощущал. Уровень гликемии натощак снизился без назначения терапии до 6,6 ммоль/л. После выписки пациент самостоятельно снизил дозу спиронолактона до 100 мг в сутки с последующим прекращением приема препарата.

В марте 2021 г. пациент госпитализирован в ЛОКБ с целью уточнения гормональной активности новообразованного надпочечника. При поступлении в стационар отмечались небольшая осиплость голоса, никтурия, гиперпигментация и сухость кожных покровов, умеренная инъекция склер, гипотрофия мышц конечностей, тремор кистей рук, отеки лица, кистей рук, нижних конечностей до уровня середины бедра. Уровень АД составил 180 и 100 мм рт. ст., стул, со слов пациента, был 1 раз в 3–5 дней, оформленный (с использованием очистительных клизм).

По данным лабораторного исследования обращали на себя внимание лейкоцитоз до $11,14 \times 10^9/\text{л}$ в клиническом анализе крови (миелоциты 2%, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 76%), повышение уровня С-реактивного белка до 9,06 мг/л (0–5), гипопропротеинемия (общий белок 52,7 г/л при норме 60–80), дислипидемия (общий холестерин 7,5 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,11 ммоль/л, триглицериды 2,25 ммоль/л), гипергликемия до 10–15 ммоль/л, гликированный гемоглобин 10%, гипокалиемия (2,5–2,7 ммоль/л при норме 3,5–5,5), гиперкоагуляция (активированное парциальное тромбoplastиновое время 17,2 с при норме 23,0–31,9, фибриноген 4,31 г/л при норме 1,80–3,50).

При гормональном обследовании в крови АКТГ в 08:00 был 158 пг/мл (до 46), в 23:00 — 116 пг/мл, кортизол в 8:00 — 952 нмоль/л (138–690), в 23:00 — 811 нмоль/л, дегидроэпиандростерон-сульфат — 64 мкг/дл (80–560), альдостерон — 113,9 пг/мл (до 199), ренин — менее 2,0 пг/мл (2,13–58,78), метанефрин — 95,2 пг/мл (до 65), норметанефрин — 4675,7 пг/мл (до 196), пролактин — 104,0 мМЕ/мл (53–360), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — 168,5 нг/мл (37,0–236,0), ТТГ — 0,3 мкМЕ/мл (0,4–4,0), свободный тироксин — 10,9 пмоль/л (9,0–19,5), антитела (АТ) к тиреопероксидазе — 0,39 МЕ/мл (менее 5,6), АТ к рецепторам ТТГ — 0,21 МЕ/мл (менее 1,8), кальцитонин — 3,6 пг/мл (до 14,3), паратгормон — 153,3 пг/мл (15–65), кальций общий — 2,42 ммоль/л (2,15–2,50), фосфор — 0,9 ммоль/л (0,7–1,6), кальций ионизированный — 1,21 ммоль/л (1,12–1,29). После ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона уровень кортизола составил 1380 нмоль/л (подавление выработки кортизола не достигнуто).

По результатам проведения МРТ ХСО с контрастированием турецкое седло расширено до 10,7×17,4×12,3 мм, анте- и параселлярно слева определен участок с изоинтенсивным магнитно-резонансным (МР) сигналом размерами 6,6×6,7×10 мм

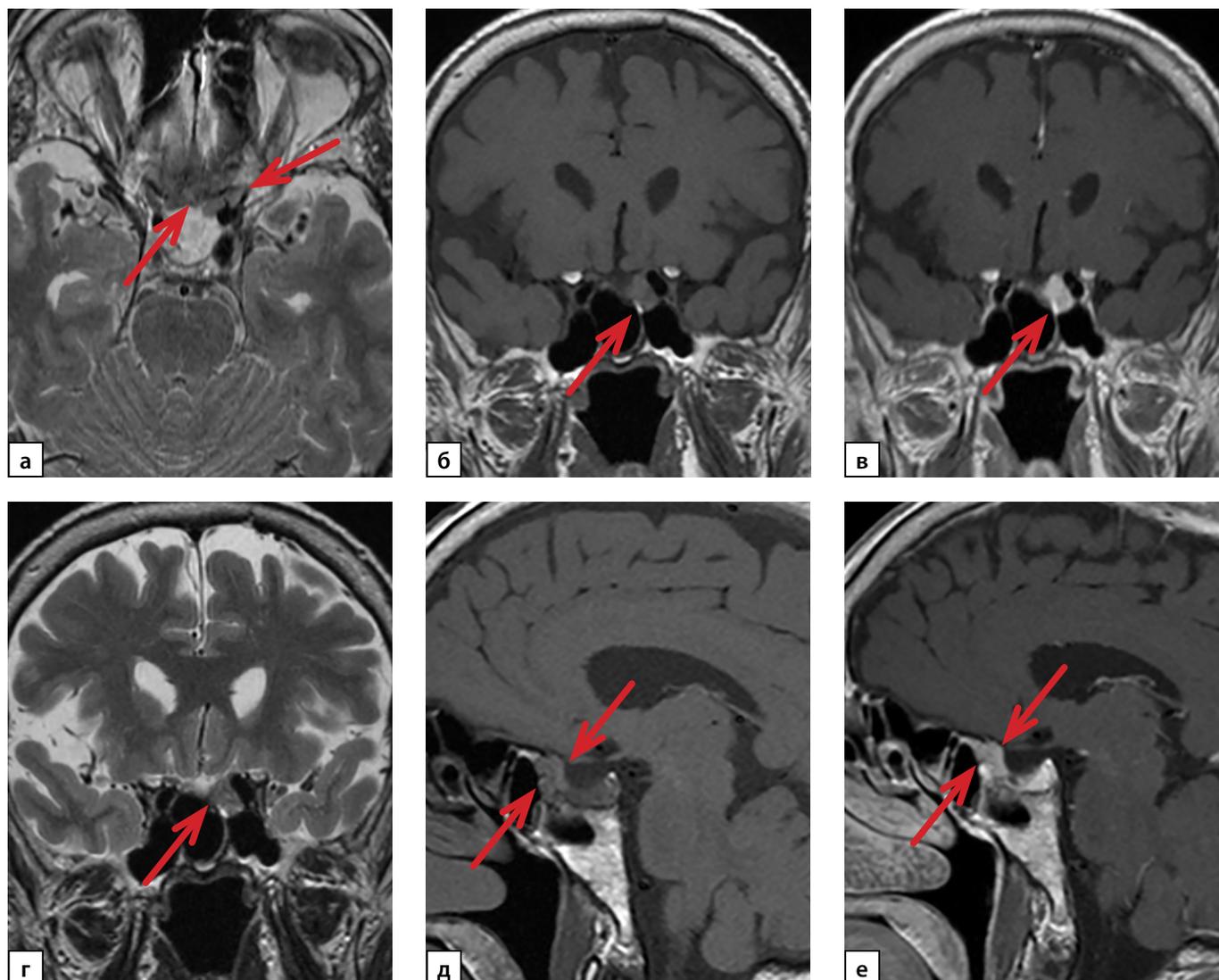


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография хиазмально-селлярной области с контрастированием: а, г — T2-ВИ, б, д — T1-ВИ, в, е — T1-ВИ с контрастированием.

с четкими ровными контурами, воронка гипофиза расположена справа от срединной линии, хиазма и кавернозные синусы интактны. На серии постконтрастных МР-томограмм отмечено неинтенсивное накопление контрастного вещества обнаруженным участком анте- и параселлярно слева (рис. 1).

По данным УЗИ общий объем щитовидной железы не увеличен, структура диффузно неоднородная, в нижней трети правой доли лоцируется неоднородный изоэхогенный узел с ободком halo размерами 14×11 мм, в средней трети обнаружены два гипоэхогенных узла размерами 6×4 мм и 5×4 мм, в верхней трети — аналогичный узел размерами 4×2 мм, на границе с перешейком — изоэхогенный узел с ободком halo размерами 10×6 мм. В нижней трети левой доли по переднему контуру определен изоэхогенный узел с нечетким гипоэхогенным ободком размерами 7×5 мм.

По результатам УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены гепатомегалия, повышение эхогенности печени, диффузные изменения поджелудочной железы. Патологии почек и надпочечников не обнаружено.

В результате проведения КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием (рис. 2) в левом надпочечнике визуализировано округлое образование размерами 30×33 мм, плотностью +16–(+30) HU, с ровными и четкими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат (в портальную фазу контрастирования до +83 HU, в отсроченную фазу — без значимого вымывания контрастного препарата; в структуре определены участки, не накапливающие контрастный препарат).

По заключению рентгенографии грудного и поясничного-крестцового отделов позвоночника данных за компрессионные переломы не получено.

Электрокардиографическое исследование выявило отклонение электрической оси сердца влево, выраженную гипертрофию левого желудочка, гипертрофию левого предсердия, нарушения процессов реполяризации.

На момент госпитализации кризы с повышением уровня АД, сопровождающиеся симпатоадреналовой симптоматикой, наблюдались 1 раз в 1–2 дня. С целью уменьшения количества катехоламиновых кризов в стационаре проводилась терапия доксазозином с постепенной титрацией дозы до 16 мг в сутки, амлодипином в дозе 10 мг в сутки, лозартаном 100 мг в сутки, бисопрололом

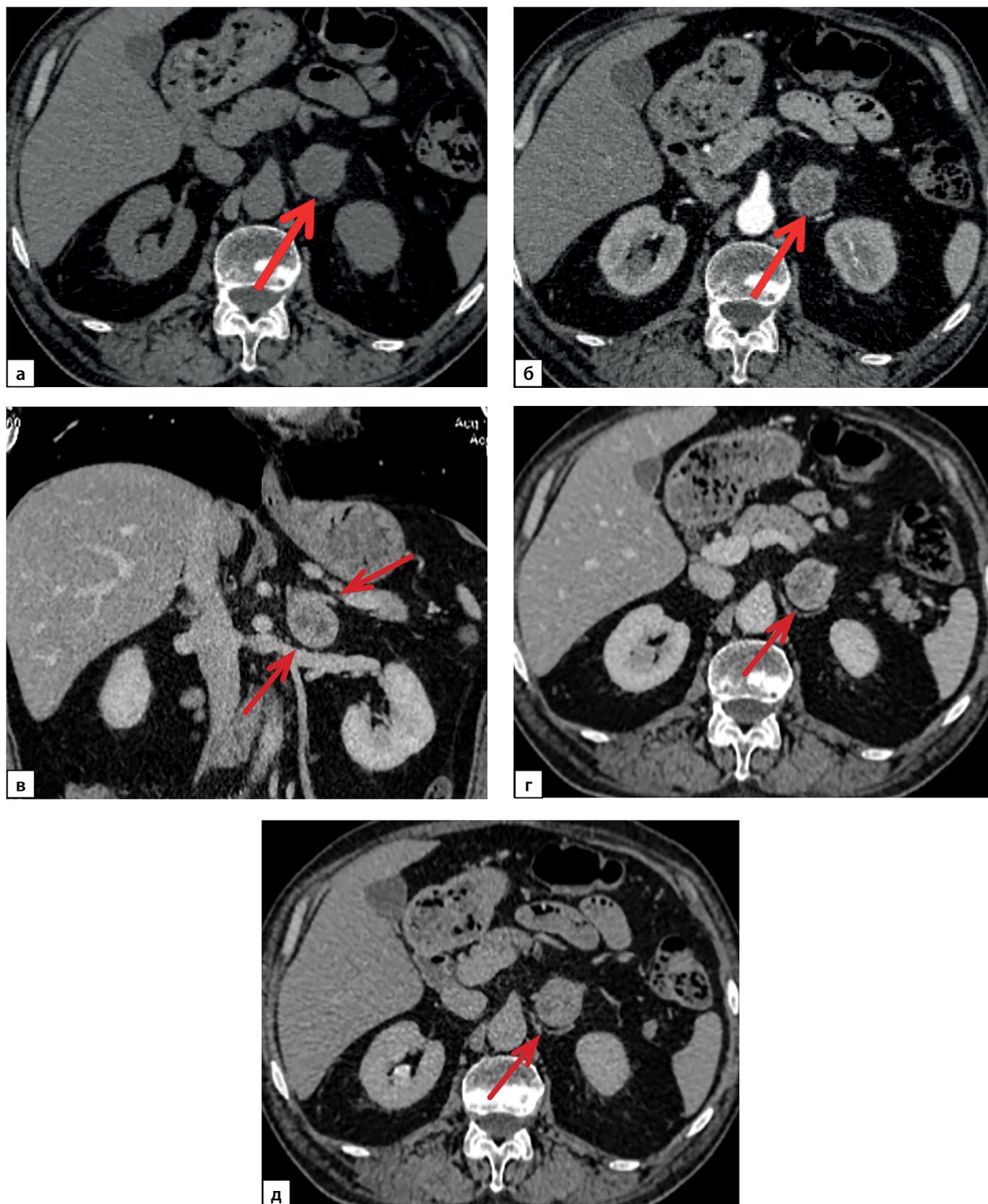


Рисунок 2. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием: а — нативное сканирование; б — артериальная фаза; в, г — венозная фаза; д — отсроченная фаза.

2,5 мг в сутки. На фоне терапии кризы стали реже — 1 раз в 3–5 дней, с повышением уровня АД не выше 200 и 120 мм рт. ст., учащением пульса не более 85 в минуту. Для коррекции гипокалиемии назначены лечение спиронолактоном с постепенной титрацией дозировки до 400 мг в сутки, внутривенные инфузии и пероральный

прием препаратов калия. Для профилактики тромбозов после перенесенной новой коронавирусной инфекции пациент получал апиксабан 2,5 мг 2 раза в день, в связи с массивными отеками — фуросемид 80 мг в сутки, с целью коррекции гипергликемии — инсулинотерапию в базис-болюсном режиме.

С целью дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза на фоне нормального уровня кальция крови выполнен тест с альфакальцидолом (прием в дозе 1 мкг в сутки в течение 7 дней). В результате теста определена гиперкальциемия — общий кальций 2,72 ммоль/л (2,15–2,50), патологическое повышение уровня паратгормона до 177,8 пг/мл (15–65), что подтвердило наличие первичного гиперпаратиреоза.

С учетом тяжести состояния больного, невозможности проведения селективного забора крови из каменных синусов для определения уровня АКТГ, с целью исключения эктопической продукции кортикотропина планировалось проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой.

При обследовании через неделю после госпитализации выявлено нарастание содержания в крови уровней АКТГ до 293 пг/мл (менее 46), кортизола более 1380 нмоль/л (138–690).

09.04.2021 во второй половине дня у пациента (АД 135/80 мм рт. ст., гликемия 9,0 ммоль/л) возникло состояние острого соматогенного стероидного психоза с выраженным психомоторным возбуждением, агрессией, зрительными и слуховыми галлюцинациями, потребовавшее вызова невролога. Острое нарушение мозгового кровообращения было исключено по данным КТ головного мозга. В связи с неадекватным агрессивным поведением в течение 2 сут пациент был фиксирован, получал седативную терапию, на фоне чего состояние стабилизировалось, галлюцинации регрессировали. Учитывая прогрессирование проявлений гиперкортицизма, консилиумом было принято решение о проведении левосторонней адреналэктомии без дополнительного обследования.

22.04.2021 выполнена ретроперитонеоскопическая левосторонняя адреналэктомия. Получено описание послеоперационного макропрепарата. В макропрепарате определены фрагмент жировой клетчатки размерами 60×35×30 мм, структура надпочечника на разрезе размерами 45×28×28 мм с образованием в мозговом веществе 26 мм в диаметре (с четкой границей, с кровоизлияниями). В ткани надпочечника без связи с образованием выявлен округлый узел светло-желтого цвета диаметром 6 мм с четкими границами. В гистологическом заключении указано на наличие феохромоцитомы диаметром 26 мм и светлоклеточной адренокортикальной аденомы диаметром 6 мм надпочечника по морфологическим признакам. Результаты иммуногистохимического исследования: клетки образования диффузно ярко экспрессируют Chromatogranin A, Synaptophysin, S100, отсутствует экспрессия CK AE1/AE3, Melan A, что подтверждает наличие феохромоцитомы; индекс пролиферативной активности Ki-67 менее 1%.

Интраоперационно сразу после адреналэктомии у пациента развился эпизод гипотонии до 80 и 50 мм рт.ст., который был купирован введением препаратов глюкокортикоидов и норадреналина. На 2-е сутки после операции в связи с развитием надпочечниковой недостаточности (АКТГ менее 5 пг/мл, кортизол крови 45 нмоль/л) назначена заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами. Через сутки после удаления опухоли надпочечника в плазме метанефрин в крови — 8,4 пг/мл (до 65), норметанефрин — 228,3 пг/мл (до 196).

В послеоперационном периоде клинически отмечались регресс эмоциональной лабильности, агрессии, общей и мышечной слабости, посветление кожных покровов, стабилизация показателей гемодинамики (уровень АД 120–130 и 80 мм рт.ст.) на фоне получаемой заместительной гормональной терапии, нормокалиемия на фоне отмены спиронолактона и препаратов калия, нормогликемия без сахароснижающей терапии. У пациента сохранялись умеренные отеки нижних конечностей, что потребовало возобновления диуретической терапии (торасемид 10 мг и спиронолактон 25 мг в сутки) с положительной динамикой.

Пациент был выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями для обследования по поводу многоузлового зоба и первичного гиперпаратиреоза для определения тактики лечения. На момент выписки из стационара пациент получал кортизон ацетат 50 мг в сутки с последующим снижением дозы амбулаторно до 25 мг в сутки.

Амбулаторно выполнена сцинтиграфия щитовидной и околощитовидных желез 01.07.2021:

- 1 фаза после введения Тс-пертехнетата через 20 минут: щитовидная железа обычно расположена, контуры ровные, четкие, накопление радиофармпрепарата активное в обеих долях, распределение препарата диффузно-неравномерное; в пальпируемом узле нижнего полюса правой доли, ближе к перешейку, препарат накапливается;

- 2 фаза после введения 400 МБк Тс99m-Технетрила: на полученных сцинтиграммах в области шеи и средостения только в раннюю фазу при субтракционной обработке выявляется нечеткий очаг очень слабой гиперфиксации радиофармпрепарата, расположенный у нижнего полюса по латеральному контуру правой доли щитовидной железы, размерами около 13×8 мм.

10.06.2021 проведена денситометрия, подтвердившая наличие остеопороза. В поясничных позвонках L1–L4 показатели минеральной плотности костной ткани были низкими: Т-критерий в L1–L4 составил -2,7 SD, что соответствует снижению костной массы от пиковой для возраста минимально на 25% (в L2) и максимально на 31% (в L4). В проксимальных отделах левой бедренной кости показатели минеральной плотности костной ткани также были снижены (Т-критерий в шейке бедренной кости до -2,3 SD, в проксимальных отделах бедренной кости до -2,5 SD, что соответствует снижению костной массы от пиковой для возраста на 27 и 32% соответственно).

В сентябре 2021 г. пациент госпитализирован в Клинику высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (КВМТ) СПбГУ.

По данным КТ шеи с внутривенным контрастированием щитовидная железа расположена обычно, в размерах не увеличена. Вдоль задней поверхности среднего и нижнего отделов правой доли щитовидной железы визуализировано образование размерами 9×5×13 мм, гиподенсное по отношению к ткани щитовидной железы при нативном исследовании, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу, «сбрасывающее» контраст в венозную фазу исследования. Определены множественные участки разряжения костной структуры до 9 мм в костях черепа и телах позвонков в зоне сканирования, более вероятно, обусловленные гиперпаратиреотической остеодистрофией. Справа вдоль яремной вены — лимфатические узлы до 0,5 см в диаметре, слева до 0,6 см в диаметре.

Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы: в изоэхогенном узле в центре правой доли (EU-TIRADS 4) и изоэхогенном узле на границе с перешейком (EU-TIRADS 4) установлена цитологическая картина тиреоидита Хашимото (Bethesda II). Также выполнена ТАБ лимфатического узла 9 мм в среднеаремной зоне справа, при цитологическом исследовании которого обнаружено обилие клеточных элементов лимфоидной ткани без признаков опухолевого поражения.

Перед операцией кальций общий в крови был 2,69 ммоль/л (2,15–2,55), кальций ионизированный — 1,36 ммоль/л (1,13–1,31), 25ОН-витамин D — 14,61 нг/мл (30–100), паратгормон — 9,9 пмоль/л (1,3–9,3).

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациента К.

Показатель	До операции на гипофизе	До операции на надпочечнике	Тест с альфакальциололом	До операции на околощитовидных железах	После операции на околощитовидных железах	Референсные значения
АКТГ, пмоль/л	2,881					1,034–10,736
АКТГ, пг/мл		239				до 46
Кортизол, нмоль/л		>1380				138–620
Ночной тест с 1 мг дексаметазона–кортизол, нмоль/л		1044,9				до 50
ФСГ, мМЕ/мл	1,46					1,27– 19,26
ЛГ, мМЕ/мл	1,58					1,24–8,62
СТГ, нг/мл	0,311					0,003–0,971
Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), нг/мл		168,5				37,0–236,0
Тиреотропный гормон (ТТГ), мкМЕ/мл	6,0742	0,3				0,4–4,0
Свободный тироксин (Т4), пмоль/л		10,9				9,0–19,5
Антитела (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО), МЕ/мл		0,39				менее 5,6
АТ к рецепторам ТТГ, МЕ/мл		0,21				менее 1,8
Кальцитонин, пг/мл		3,6				до 14,3
Пролактин, мМЕ/мл	1277,87	104				53–360
Дэгидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-с), мкг/дл		64				80–560
Альдостерон, пг/мл		113,9				до 199
Ренин, пг/мл		менее 2,0				2,13–58,78
Метанефрин, пг/мл		95,2	8,4			до 65
Норметанефрин, пг/мл		4675,7	228,3			до 196
Паратгормон, пг/мл		153,3	177,8			15–65
Паратгормон, пмоль/л				9,9	4,4	1,3–9,3
Калий, ммоль/л		2,5				3,5–5,1
Кальций общий, ммоль/л		2,42	2,72	2,69		2,15–2,50
Кальций ионизированный, ммоль/л		1,21		1,36	1,17	1,13–1,31
Фосфор, ммоль/л		0,9				0,7–1,6
25ОН-витамин D, нг/мл				14,61		30–100
Глюкоза, ммоль/л		12,1		5,7		
Гликированный гемоглобин, %		10				

Электрокардиограмма и эхокардиограмма — без существенной патологии.

20.09.2021 выполнена двусторонняя ревизия шеи, удаление аденом правой и левой верхних околощитовидных желез. По результатам гистологического заключения послеоперационного материала удалены аденома (1,2 см) правой верхней околощитовидной железы и левая верхняя околощитовидная железа (1,1 см) с диффузным липоматозом. В послеоперационном периоде в крови нормализовались уровни кальция ионизированного — 1,17 ммоль/л (1,13–1,31) и паратгормона — 4,4 пмоль/л (1,3–9,3) (таб. 1).

Пациенту был рекомендован прием альфакальцидола в дозе 1 мкг в сутки, карбоната кальция по 500 мг 2 раза в день.

Учитывая наличие сочетания множественных опухолей эндокринной системы (первичного гиперпаратиреоза, кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы, гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза, многоузловой нетоксического зоба), было выполнено генетическое исследование: патогенных вариантов и мутаций в экзоне 10,11,13–16 гена *RET* и экзонах 2,10 гена *MEN1* обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Феохромоцитома (ФЕО) и параганглиома (ПГ) — опухоли хромаффинной ткани, продуцирующие катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). В связи с нейроэндокринным происхождением данных неоплазий описаны крайне редкие случаи эктопической секреции и других пептидных гормонов, таких как вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, нейропептид Y, метэнкефалин, кальцитонин, АКТГ [7–9].

Редкость смешанной гормональной продукции одной опухолью представляет трудность в дифференциальной диагностике подобных случаев с наличием сочетанной патологии с гиперсекрецией гормонов из разных источников. В представленном клиническом случае наличие смешанной артериальной гипертензии с пароксизмальными приступами повышения уровня АД, сопровождающейся ощущением дрожи в теле, тремором рук, выраженной общей слабостью, повышенной потливостью, чувством страха, в сочетании с выявленными повышенными уровнями метанефрина и нормметанефрина плазмы свидетельствовали в пользу катехоламин-продуцирующей опухоли. Обращал на себя внимание факт незначительного повышения уровня метанефрина при превышении уровня нормметанефрина более чем на 20 норм, что не позволяло исключить наличие ПГ. При КТ визуализировано новообразование надпочечника высокой плотности, однако распределение контрастного вещества с низким накоплением в артериальную фазу, максимальным накоплением в венозную фазу и слабым выведением в отсроченную фазу, что более характерно для адренокортикальных карцином, чем для ФЕО [10–12].

Трудно корригируемая артериальная гипертензия в сочетании с сахарным диабетом, гипокалиемия с выраженной общей и мышечной слабостью, гиперкоагуляция, гипопропротеинемия, данные объективного исследования, развитие психоэмоциональных расстройств, высокие уровни АКТГ и кортизола в утренние и вечерние часы, отсутствие подавления уровня кортизола после приема дексаметазона свидетельствовали в пользу АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Тенденция к сохранению суточного ритма секреции АКТГ и кортизола, наличие макроаденомы гипофиза с частичным удалением последней в анамнезе не позволяли исключить гипофизарную форму гиперкортицизма. Снижение уровня ТТГ было расценено как вторичный гипотиреоз на фоне гиперкортизолемии. Селективный забор крови из каменистых синусов не был выполнен в связи с тяжестью состояния больного.

Топическая диагностика ФЕО или ПГ, НЭО с эктопической продукцией АКТГ могла быть дополнена ПЭТ/КТ всего тела с 18-фтордезоксиглюкозой, однако прогрессирование гиперкортизолемии с развитием стероидного психоза, тяжесть состояния пациента обусловили

невозможность дальнейшего ожидания проведения данного визуализирующего исследования, в связи с чем было принято решение о срочном выполнении адреналэктомии. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований подтверждено наличие ФЕО, кроме того, была выявлена мелкая аденома коры надпочечника, формирование которой, вероятно, имеет вторичный характер на фоне гиперстимуляции АКТГ. Лабораторный и клинический регресс подтвердил эктопическую секрецию кортикотропина удаленной ФЕО.

АКТГ-эктопический синдром — крайне редкое заболевание, ассоциированное с гиперпродукцией кортикотропина опухолями различной локализации, чаще всего раком легких или карциномой бронхов. В литературе описано около 65 пациентов с АКТГ-секретирующей ФЕО [9, 13–17]. Клиническую картину больных с подобными опухолями объединяют жалобы на общую и мышечную слабость, снижение массы тела, повышенный уровень АД. При первоначальном обследовании обычно выявляются гипокалиемия и гипергликемия, при дальнейшем гормональном исследовании — повышенные уровни АКТГ, кортизола и метанефрина в биологических жидкостях, а при визуализирующих исследованиях обнаруживают новообразование надпочечника. После адреналэктомии обычно отмечается снижение уровней данных гормонов [13, 14, 16, 18–20].

В представленном случае АКТГ-продуцирующая ФЕО сочеталась с другими неоплазиями эндокринных органов: макроаденомой гипофиза без убедительных данных за гормональную активность, первичным гиперпаратиреозом с множественным поражением околощитовидных желез, многоузловым нетоксическим зобом. Подобный комплекс опухолей в отсутствие повышенного уровня кальцитонина, с доброкачественным результатом цитологического исследования материалов ТАБ узлов щитовидной железы более характерен для синдрома Вермера. Генетическое тестирование не выявило у пациента мутации *MEN1*, однако важно учитывать, что выполнено исследование только 2 и 10 экзонов гена, в связи с чем нельзя исключить наличие дефектов других участков гена. Согласно клиническим рекомендациям Endocrine Society, диагностика синдрома МЭН 1 типа может быть основана на сочетании характерных опухолей эндокринной системы даже в отсутствие генетического подтверждения [3].

Данные о встречаемости АКТГ-продуцирующей ФЕО при синдромах МЭН ограничены. Среди 58 пациентов в работе Gabi J.N. и соавт. (2018) только у 4 выполнено генетическое исследование, при этом в 3 случаях мутаций выявлено не было, а у 1 пациента определена клинически незначимая мутация гена *VHL* [13]. Описаны единичные случаи подобных опухолей при синдроме МЭН 2А типа [21–23]. В доступной литературе на русском и английском языке мы не нашли описания случая кортикотропин (АКТГ)-продуцирующей ФЕО у пациента при синдроме МЭН 1 типа, на основании чего предполагаем, что представленный клинический случай является первым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЕО является редкой гормонально-активной опухолью надпочечников. В связи с нейроэндокринной природой опухоли мозгового вещества надпочечника

могут обладать эктопической гормональной активностью. В литературе описан ряд подобных случаев с гиперпродукцией кортикотропина, кальцитонина, метэнкефалина, соматостатина, вазоактивного интестинального пептида и других пептидных гормонов. ФЕО в составе синдрома МЭН 1 типа встречается крайне редко, менее чем в 1% случаев. Пациентов с эктопической гиперпродукцией АКТГ феохромоцитомой в составе синдрома МЭН 1 типа, подобных описанному в данной статье, в доступной литературе на русском и английском языках найдено не было, в связи с чем есть основания считать представленный случай первым. Уникальность описанного случая представляет особый интерес как с научной, так и с клинической точки зрения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. *WHO classification of tumors and endocrine organs 4th edition*. Geneva: WHO; 2017.
- Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(10):339. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339>
- 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>
- Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Frontiers in Endocrinology*. 2013;10(10):63-78. doi: <https://doi.org/10.1159/000345670>
- Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):1014-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>
- McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019;49(8):954-961. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.14394>
- Viale G, Dell'Orto P, Moro E, et al. Vasoactive intestinal polypeptide-, somatostatin-, and calcitonin-producing adrenal pheochromocytoma associated with the watery diarrhea (WDHH) syndrome. First case report with immunohistochemical findings. *Cancer*. 1985;55(5):1099-1106. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850301\)55:5<1099::AID-CNCR2820550527>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850301)55:5<1099::AID-CNCR2820550527>3.0.CO;2-3)
- Рябова Д.В., Русаков В.Ф., Федоров Е.А., и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина // *Фарматека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 90-98. [Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Pharmateca*. 2021;28(4):90-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>
- Кузнецов НС, Марова ЕИ., Латкина НВ, и др. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома. Клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 44-50. [Kuznetsov NS, Marova EI, Latkina NV, et al. ACTH-secreting pheochromocytoma. Case report. *Endocrine Surgery*. 2012;6(4):43-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2012-4-43-50>
- Ctvrtilik F, Tudos Z, Szasz P, et al. Characteristic CT features of pheochromocytomas - probability model calculation tool based on a multicentric study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019;163(3):212-219. doi: <https://doi.org/10.5507/bp.2019.047>
- Slattery JMA, Blake MA, Kalra MK, et al. Adrenocortical carcinoma: contrast washout characteristics on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):W21-24. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1751>
- Русаков В.Ф., Щербakov И.Е., Чинчук И.К., и др. Диагностическая значимость компьютерной томографии в комплексном обследовании больных с адренокортикальным раком // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №4. — С. 13-29. [Rusakov VF, Shcherbakov IE, Chinchuk IK, et al. Diagnostic value of ct in examination of patients with adrenal cancer. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):13-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12846>
- Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, et al. Severe Cushing syndrome due to an ACTH-producing pheochromocytoma: a case presentation and review of the literature. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):621-630. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00086>
- Марова Е.И., Кузнецов Н.С., Рожинская Л.Я., и др. АКТГ-эктопический синдром, вызванный кортико-медуллярной опухолью надпочечника // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №1. — С. 50-54. [Marova EI, Kuznetsov NS, Rozhinskaya LY, et al. ACTH ectopic syndrome caused by corticomedullary mixed tumor. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(1):50-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662150-54>
- Шафигуллина З.Р., Петрова М.М., Шустов С.Б., и др. Случай сочетания АКТГ-эктопического синдрома Кушинга и феохромоцитомы // *Российский семейный врач*. — 2013. — Т. 17. — №4. — С. 43-46. [Shafigullina ZR, Petrova MM, Shustov SB, et al. Sluchaj sochetanija AKTG-jektopicheskogo sindroma Kushinga i feohromocitomy. *Rossijskij semejnij vrach*. 2013;17(4):43-46. (In Russ.)].
- Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитома с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №3. — С. 46-52. [Marova EI, Voronkova IA, Lapshina AM, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: analysis of clinical cases. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):46-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015346-52>
- Рябова Т.И., Ефимова Е.В., Жданова Ю.Л., Денисенко С.С. Клинический случай нейроэндокринной опухоли — сочетания АКТГ-эктопического синдрома и феохромоцитомы // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2019. — №2. — С. 50-52. [Ryabova TI, Yefimova YV, Zhdanova YL, Denisenko SS. Clinical case of a neuroendocrine tumor – combinations of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-ectopic syndrome and pheochromocytoma. *Public Heal Far East Peer-reviewed Sci Pract J*. 2019;12(2):50-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.333454/1728-1261-2019-2-50-52>
- Krylov V, Dobrova E, Kharnas S, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;68(2):59-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.01.053>
- Geva GA, Gross DJ, Mazeh H, et al. Adrenocorticotrophic Hormone Secreting Pheochromocytoma Underlying Glucocorticoid Induced Pheochromocytoma Crisis. *Case Rep Endocrinol*. 2018;2018:1-4. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3963274>
- Zaman S, Patel B, Glynne P, et al. A rare cause of severe Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2020;2020:20-0011. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0011>
- Borzouei S, Bahar SHAM, Fereydouni MA, et al. Multiple endocrine neoplasia type IIa associated with Cushing's syndrome. *Arch Iran Med*. 2014;17(6):451-454.
- Mendonca BB, Arnhold IJ, Nicolau W, et al. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion by bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 1988;319(24):1610-1611. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198812153192418>
- Nunes AB, Ezabella MCL, Pereira AC, et al. A novel Val648Ile substitution in RET protooncogene observed in a Cys634Arg multiple endocrine neoplasia type 2A kindred presenting with an adrenocorticotrophic-producing pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5658-61. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020345>

Рукопись получена: 17.02.2023. Одобрена к публикации: 18.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Реброва Дина Владимировна**, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Григорова Светлана Игоревна [Svetlana I. Grigорова, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9686-0862>; e-mail: grigorovasetlana@rambler.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; SPIN-код: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Згода Екатерина Александровна [Ekaterina A. Zgoda, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-2826>; e-mail: kateryna.zgoda@gmail.com

Новокшонов Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Y. Novokshonov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0675-2188>; e-mail: foretex@yandex.ru

Феофанова Светлана Геннадьевна [Svetlana G. Feofanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6275-7816>; e-mail: svetlana.feofanova@oblmed.spb.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530; e-mail: rusvf@mail.ru

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

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

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

Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; eLibrary SPIN: 5673-2633; e-mail: elick@yandex.ru

Чинчук Игорь Константинович, к.м.н. [Igor K. Chinchuk, MD, PhD]; SCOPUS ID: 56001288800; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; SPIN-код: 6252-6710; e-mail: dr.chinchuk@bk.ru

Пушкарук Александр Александрович [Alexander A. Pushkaruk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9225-0626>; e-mail: goodpush91@gmail.com

Шихмагомедов Шамиль Шамсутдинович [Shamil S. Shikmagomedov, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6306>; SPIN-код: 3262-7588; e-mail: shikmagomedov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Григорова С.И., Ворохобина Н.В., Згода Е.А., Новокшонов К.Ю., Феофанова С.Г., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Чинчук И.К., Шихмагомедов Ш.Ш., Пушкарук А.А., Черников Р.А., Слепцов И.В. Редкий случай кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 55-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13260>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Grigорова SI, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Novokshonov KY, Feofanova SG, Rusakov VF, Krasnov LM, Fedorov EA, Chinchuk IK, Shikmagomedov SS, Pushkaruk AA, Chernikov RA, Sleptsov IV. Corticotropin-producing pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):55-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13260>

СИНДРОМ ПЕРЕУСТАНОВКИ ОСМОСТАТА — КОГДА ГИПОНАТРИЕМИЯ СТАНОВИТСЯ «НОРМОЙ»: АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Л.И. Астафьева¹, И.Н. Бадмаева^{1*}, И.С. Клочкова¹, Ю.Г. Сиднева^{1,2}, О.И. Шарипов¹, О.А. Гаджиева¹, Б.А. Баширян¹, П.Л. Калинин¹, А.Ю. Лубнин¹, А.Н. Коновалов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия

Синдром переустановки осмостата (СПО) характеризуется изменением нормального порога осмоляльности плазмы (уменьшением или повышением), что приводит к развитию хронической диснатриемии (гипо- или гипернатриемии). Мы описали клинический случай развития СПО, сопровождающегося хронической гипонатриемией, у пациентки с хордоидной глиомой III желудочка. Известно, что у пациентки ранее выявлялась гипонатриемия (131–134 ммоль/л). В ходе обследования были исключены гипотиреоз и гипокортицизм. Подтверждена сохранная фильтрационная функция почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации СКД-EPI 91,7 мл/мин/1,73 м²). Для исключения нарушения концентрационной функции почек исследованы осмоляльность и уровень натрия мочи. Также были использованы расчетные формулы натрийуреза, которые показали отсутствие повышенной почечной экскреции натрия. В первые 3 сут после удаления опухоли третьего желудочка (хордоидная глиома, WHO Grade II) уровень натрия снизился до 119 ммоль/л; неоднократные инфузии гипертонического 3% раствора натрия хлорида в объеме 200–300 мл, глюко- и минералокортикоидная терапия не дали значимого эффекта, повышая показатели натрия плазмы на 2–3 ммоль/л с возвращением к исходному уровню в течение 6–8 ч. Гипопитуитарные нарушения после операции не развились. При дальнейшем наблюдении в течение 6 мес после операции уровень натрия сохранялся в пределах 126–129 ммоль/л. Проба с водной нагрузкой позволила исключить классический синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и подтвердила диагноз СПО. Учитывая отсутствие клинических симптомов, связанных с гипонатриемией, медикаментозной коррекции не потребовалось, пациентке рекомендовано дальнейшее амбулаторное наблюдение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сброс осмостата; гипонатриемия; гипернатриемия; осмоляльность; натрий; синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

RESET OSMOSTAT SYNDROME — WHEN HYPONATREMIA BECOME «A NORMAL»: DIAGNOSTICS, CASE REPORT

© Ludmila I. Astafyeva¹, Inna N. Badmaeva^{1*}, Irina S. Klochkova¹, Yuliya G. Sidneva¹, Oleg I. Sharipov¹, Olga A. Gadjieva¹, Boris A. Bashiryani¹, Pavel L. Kalinin¹, Andrey Y. Lubnin¹, Aleksandr N. Konovalov¹

¹Burdenko Neurosurgery Center, Moscow, Russia

²Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russia

Reset osmostat syndrome (ROS) is characterized by a change of normal plasma osmolality threshold (decrease or increase), which leads to chronic dysnatremia (hypo- or hypernatremia). We have described a clinical case of ROS and chronic hyponatremia in a patient with chordoid glioma of the III ventricle. It is known that the patient had previously been diagnosed with hyponatremia (131–134 mmol/l). She has not hypothyroidism and hypocorticism. There is normal filtration function of the kidneys was (CKD-EPI 91.7 ml/mi/1,73m²). Urine osmolality and sodium level were studied to exclude of concentration kidney function disorder. During first three days after removal of the tumor of the third ventricle (chordoid glioma, WHO Grade II), the sodium level decreased to 119 mmol/l. Repeated infusions of 200–300 ml hypertonic 3% sodium chloride solution, gluco- and mineralocorticoid therapy was ineffective, increasing plasma sodium levels by 2–3 mmol/l with the return to the initial level during 6–8 hours. Hypopituitary disorders did not develop after surgery. With further observation, the sodium level remained within 126–129 mmol/l for 6 months after surgery. The water load test make exclude the classic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and confirmed the diagnosis of RSO. Because of absence of clinical symptoms associated with hyponatremia, no medical correction was required, patient was recommended to clinical follow-up.

KEYWORDS: reset osmostat; hyponatremia; hypernatremia; osmolality; sodium; syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone.



ВВЕДЕНИЕ

Гипонатриемия — распространенное электролитное нарушение у госпитализированных пациентов, наиболее часто встречающееся при нейрохирургических заболеваниях. При лечении гипонатриемии необходимо правильно установить ее генез, что зачастую бывает не просто. Как известно, одной из причин гипонатриемии является синдром нарушения секреции антидиуретического гормона, который, как правило, самостоятельно разрешается, реже переходит в хроническую форму. В литературе описаны несколько типов нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ) при данной патологии. Одним из наиболее редко встречающихся нарушений является синдром переустановки осмостата (СПО), при котором изменяется нормальный порог осмоляльности плазмы, что становится причиной хронической гипонатриемии.

В представленной статье мы проводим собственное клиническое наблюдение данной патологии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка З., 44 года, обратилась в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в апреле 2022 г. с результатами проведенных исследований для определения тактики лечения.

Из анамнеза известно, что в марте 2022 г. пациентка была госпитализирована в стационар с токсической эриемией, разрешившейся на фоне антигистаминной терапии. Хронические заболевания пациентка отрицает. При обследовании обращала на себя внимание выраженная гипонатриемия, уровень натрия составлял 118 ммоль/л (референсные значения — 135–145). На фоне проведения инфузионной терапии 3% раствором натрия хлорида, приема петлевых диуретиков (фуросемид) и глюкокортикоидов (гидрокортизон) отмечался временный эффект с повышением уровня натрия плазмы до 125–130 ммоль/л. Учитывая неясный генез гипонатриемии, была проведена спиральная компьютерная томография головного мозга, в результате которой было выявлено супраселлярное новообразование в проекции третьего желудочка. При детальном расспросе выяснено, что в феврале 2022 г. пациентка отмечала эпизоды жажды до 4 л/сут и частого мочеиспускания, которые самостоятельно регрессировали в течение месяца. Других дизэнцефальных проявлений не наблюдалось. Для уточнения диагноза и выбора тактики лечения пациентка была направлена в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 169 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 21,7 кг/м² (норма 18–25 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной влажности и окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределение равномерное. АД 110/70 мм рт.ст. ЧСС 68 в минуту. Периферических отеков нет. Дизурических явлений не отмечено, суточный диурез составлял около 2000 мл/сут. Жажда не было.

Постоянно лекарственной терапии не получала.

Гинекологический анамнез: в течение жизни менструальный цикл регулярный. Беременностей не было, пациентка использовала контрацепцию.

При нейроофтальмологическом обследовании признаков воздействия на зрительный путь на основании головного мозга не выявлено. При осмотре психиатром отмечена эмоционально-личностная недостаточность, проявляющаяся малой инициативностью, апатичностью, недостаточностью осознания своего состояния. Неврологического дефицита при осмотре неврологом не было выявлено.

В гормональном анализе крови при поступлении уровень кортизола крови утром 405 нмоль/л (101–536), что позволило исключить надпочечниковую недостаточность. Других гипопитуитарных нарушений также выявлено не было: пролактин 109 мкМЕ/мл (110–562), ТТГ 1,58 мМЕ/мл (0,4–4), Т4 свободный 13,3 мМЕ/мл (9–19).

В биохимическом анализе крови отмечена умеренная гипонатриемия — 131–135 ммоль/л (135–145). Фильтрационная функция почек не нарушена, креатинин — 69 мкмоль/л (50–98), расчетная скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ — 91,7 мл/мин/1,73 м². Исследование на осмоляльность крови и мочи до операции не выполнялось. В клиническом анализе мочи удельная плотность составила 1012 г/л. Углеводный обмен не нарушен, уровень гликированного гемоглобина — 4,8% (<6,0%).

Патологических отклонений при ЭКГ не зафиксировано, ритм синусовый, ЧСС 70 в минуту.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием в проекции III желудочка определялось крупное образование с неоднородной структурой с наличием кист и перифокального отека, вызывающее компрессию и смещение хиазмы. После введения контраста отмечалось выраженное накопление контрастного вещества самим образованием и слабо выраженное в стенке кисты (рис. 1).

21.06.2022 проведена операция (хирург — акад. РАН А.Н. Коновалов), удаление опухоли третьего желудочка транскаллезным доступом с нейрофизиологическим мониторингом. Осуществлен доступ к правому боковому желудочку через мозолистое тело. В ходе операции обнаружена плотная опухоль, местами хрящевой плотности, выполняющая отверстие Монро с распространением в крышу и базальные отделы III желудочка. Произведено лишь частичное удаление опухоли III желудочка, обусловленное исключительной плотностью, удаленными остались лишь верхние и задние фрагменты опухоли, больше с левой стороны. Результат срочной биопсии показал доброкачественную глиальную опухоль. В связи с характером опухоли и инфильтрацией прилежащей ткани попытка удаления ее целиком не предпринималась.

Гистологическое исследование подтвердило хордоидную глиому, WHO Grade II.

В раннем послеоперационном периоде проводилась терапия дексаметазоном 8 мг/сут в/м в течение 3 сут, далее гидрокортизоном перорально (20 мг/сут), препаратами гормонов щитовидной железы (L-тироксин 50 мкг перорально). В 1-е сутки после операции вечером отмечена тенденция к снижению уровня натрия до 129 ммоль/л, к терапии был добавлен препарат флудрокортизона (Кортинефф) 100 мкг перорально 2 раза в день.

Несмотря на проведение глюко- и минералокортикоидной терапии, к 3-м суткам после операции уровень натрия снизился до 119 ммоль/л, что совпало с усилением

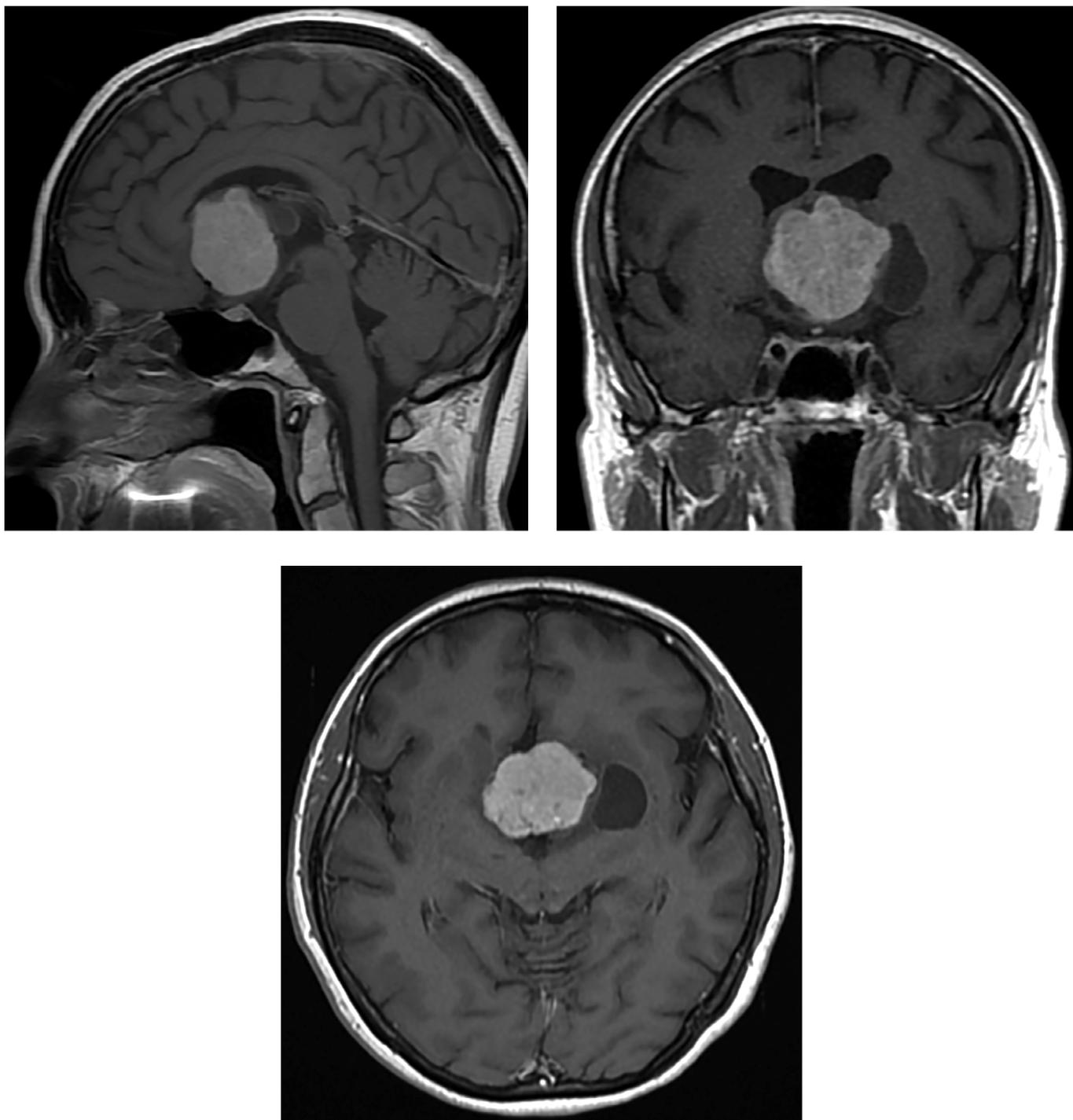


Рисунок 1. МРТ головного мозга с контрастированием пациентки 3. Визуализируется крупного размера образование в проекции третьего желудочка с неоднородной структурой, наличием кист и перифокального отека, вызывающее компрессию и смещение хиазмы.

выраженности эмоционально-личностных и когнитивных расстройств (некритичность, снижение памяти на текущие события).

Инфузии 3% раствором натрия хлорида в объеме 200–300 мл на фоне терапии глюко- и минералокортикоидами приносили кратковременный эффект, повышая показатели уровня натрия плазмы на 2–3 ммоль/л с возвращением к исходному в течение 6–8 ч. Рекомендации по ограничению жидкости выполнялись пациенткой частично ввиду снижения критики к своему состоянию, суточный диурез оставался в пределах 2000–2500 мл, объем выпитой жидкости соответствовал выделенной.

На 10-е сутки после операции отмечено появление отечности нижних конечностей, которая регрессировала на фоне терапии петлевыми диуретиками. Постепенно уменьшилась степень выраженности эмоционально-личностных и когнитивных нарушений, которые выявлялись в той же степени, что и до операции: сохранялись снижение запоминания, забывчивость, малая инициативность, снижение активности, недостаточность осознания своего состояния. При выписке после отмены гормональных препаратов при проведении гормонального анализа крови данных за надпочечниковую недостаточность не получено: кортизол крови утром 431

ммоль/л (101–536). На момент выписки отмечалась кратковременная нормализация уровня натрия 135 ммоль/л (135–145), с последующим снижением до 130 ммоль/л через 3 дня после выписки.

Через 1 мес после операции выполнен биохимический анализ крови и мочи (табл. 1), гормональный анализ крови: пролактин 163 мкМЕ/мл (110–562), ТТГ 0,77 мЕд/л (0,40–4,00), Т4 свободный 11,5 пмоль/л (9,0–19,0), кортизол 164 нмоль/л (101–536), эстрадиол 129,0 пмоль/л. Была проведена проба с водной нагрузкой. После приема 1000 мл (из расчета 15 мл на 1 кг веса) чистой столовой воды в течение 4 ч пациентка выделила 690 мл мочи (69%), в течение 5 ч — 840 мл (84%). Исследование осмоляльности и натрия не проводилось.

В течение 3 последующих месяцев сохранялась гипонатриемия в пределах 128–131 ммоль/л на фоне удовлет-

ворительного клинического статуса, соответствующего дооперационному. Гипопитуитарных нарушений не наблюдалось, уровень кортизола крови 358–401 нмоль/л (101–536).

После операции проведен курс стереотаксической конформной лучевой терапии на остаточную опухоль III желудка с краевым захватом 5 мм (объемом 111,7 см³), подведено 30 фракций с РОД=1,8 Гр до средней СОД=54 Гр на ЛУЭ «Трубим» с использованием технологий VMAT — методикой динамических арок (с 3 арок с 1 изоцентром), ПД=54 Гр по 100% изодозной кривой.

При дальнейшем наблюдении пациентки в течение 6 мес после операции сохраняются эмоционально-личностные и когнитивные расстройства, гипопитуитарных нарушений нет, гипонатриемия 126–131 ммоль/л (рис. 2).

Таблица 1. Биохимический анализ крови и мочи пациентки 3.

Биохимический анализ крови		
Показатель	Результат	Референсный интервал
Ферритин, мкг/дл	24,5	4,6–204
Натрий, ммоль/л	128	136–145
Осмоляльность, мОсмоль/кг	262	280–300
Калий, ммоль/л	4,7	3,5–5,1
Хлор, ммоль/л	93	98–107
Глюкоза, ммоль/л	5,4	3,9–5,8
Креатинин, мкмоль/л	64	50–98
Мочевина, ммоль/л	3,9	2,5–6,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	126	210–420
Общий белок, г/л	74	64–83
Альбумин, г/л	44	35–52
АЛТ, Ед/л	21	0–55
АСТ, Ед/л	19	5–34
Кальций общий, ммоль/л	2,15	2,1–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,15	1,09–10,3
Фосфор, ммоль/л	1,27	0,74–1,52
Железо, мкмоль/л	13,3	9–30,4
С-реактивный белок, мг/л	0,9	0–5
Биохимический анализ разовой порции мочи		
Натрий, ммоль/л	91	40–220
Калий, ммоль/л	21,3	25–125
Хлор, ммоль/л	77	110–250
Кальций, ммоль/л	2,84	2,5–7,5
Мочевина, ммоль/л	154	428–714
Мочевая кислота, ммоль/л	0,643	1,48–4,43
Глюкоза, ммоль/л	0,1	0,1–0,8
Креатинин, ммоль/л	3,0	4,2–9,7
Белок, ммоль/л	0,02	0,01–0,14
Осмоляльность, мОсм/кг	399	300–1200
Фракционная экскреция мочевой кислоты (FEUA), %	10,2	4–11

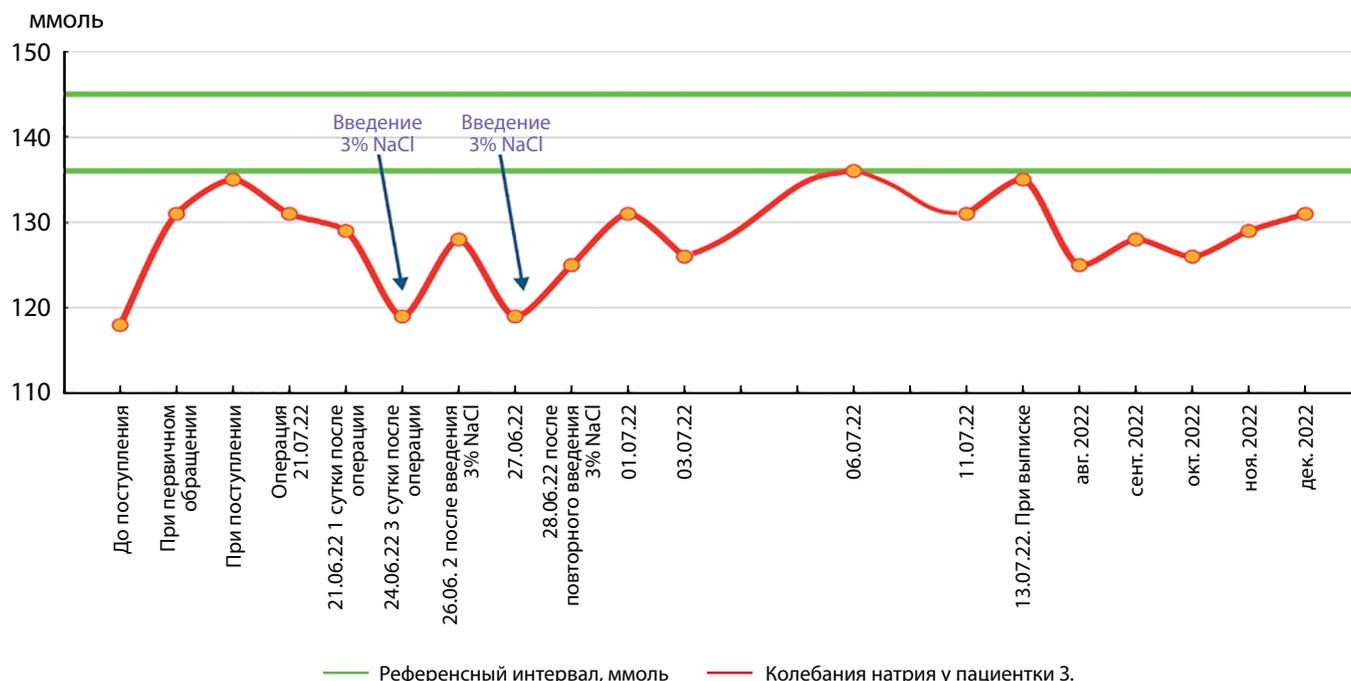


Рисунок 2. Динамика уровня натрия в крови у пациентки 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гипонатриемия диагностируется при снижении уровня натрия менее 135 ммоль/л. Истинную гипонатриемию с низкой осмоляльностью плазмы следует отличать от псевдогипонатриемии, вызванной гиперлипидемией, гипергликемией или гиперазотемией при почечной недостаточности. В большинстве случаев умеренное снижение уровня натрия протекает бессимптомно. Клинические проявления обычно возникают при гипонатриемии менее 120–125 ммоль/л, в особенности если происходит ее быстрое развитие. Частой причиной снижения уровня натрия является синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), основным патогенетическим лечением которого является ограничение приема жидкости [1, 2].

Первое сообщение о пациенте со стойкой гипонатриемией с отсутствием эффекта при ограничении потребления жидкости с сохранной функцией почек датируется 1976 г. Это состояние было названо синдромом “reset osmostat” — синдромом переустановки (перестройки/ сброса) осмостата (СПО) и затем классифицировано как тип СНСАДГ [3].

При анализе литературы часто встречается разделение СНСАДГ на типы аномального высвобождения АДГ. Тип А — классический, когда наблюдается избыточная секреция АДГ с потерей зависимости от осмоляльности плазмы. Тип В — это редко встречающийся «сброс осмостата», что в настоящее время считается изменением нормального порога осмоляльности плазмы, вызывающим хроническую гипонатриемию. Секреция АДГ происходит при более низкой осмоляльности плазмы, чем обычно. Дальнейшее подавление АДГ возникает при осмоляльности плазмы ниже нижнего порога сброса и гипергидратации, что защищает от прогрессирования тяжелой гипонатриемии [4–7]. Тип С характеризуется неспособностью подавить секрецию АДГ при осмоляльности плазмы ниже

осмотического порога, что происходит при дисфункции тормозных нейронов в гипоталамусе и приводит к стойкой базальной секреции АДГ, а тип D — нефрогенный СНСАДГ, редкая форма нарушения водного баланса с X-сцепленным типом наследования с развитием мутаций гена рецептора АДГ 2-го типа (*AVPR2*), в результате которых нарушается реабсорбция свободной жидкости с развитием тяжелой симптоматической гипонатриемии [4, 5, 8, 9].

Гипонатриемический сброс осмостата имеет низкий нормальный порог осмоляльности плазмы (обычно 280 мОсм/кг или менее), снижение уровня натрия менее 135 ммоль/л, что вызывает повышение АДГ при более низкой осмолярности плазмы с нормальным диурезом и неповрежденной способностью почек к концентрации мочи [1].

В литературе были описаны случаи СПО при передозировке препаратами десмопрессина, беременности, тяжелых инфекциях (например, ВИЧ-ассоциированных пневмониях, туберкулезе), квадриплегии, психозах, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, алкоголизме, недоедании, злокачественных образованиях [3, 4, 10–13]. При этом клинических симптомов гипонатриемии чаще всего не наблюдалось, и обычно СПО диагностировался случайно и не требовал лечения. Однако успешное лечение некоторых обратимых состояний (например, туберкулеза или пневмонии) обычно приводит к нормализации осмостата [3].

Как известно, различают три механизма развития гипонатриемии: нарушение экскреции воды, чрезмерная потеря или недостаточное потребление натрия. Предположительным патогенетическим механизмом развития СПО является изменение метаболизма осморцепторов при длительном снижении уровня осмоляльности сыворотки, при котором происходит секреция АДГ, то есть они сохраняют нормальную реакцию на изменения осмоляльности сыворотки, хотя порог высвобождения АДГ снижен. Следовательно, уровень натрия в сыворотке

крови ниже нормы, но стабилен, поскольку сохраняется способность выводить воду. [10]

При диагностике гипонатриемических состояний проводится исследование натрия, осмоляльности плазмы, а также сывороточных уровней других электролитов (калия, хлорида и бикарбоната), креатинина, мочевины, глюкозы, мочевой кислоты, общего белка и триглицеридов. Кроме того, обязательно определение уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина и кортизола для исключения сопутствующей эндокринопатии. После подтверждения гипонатриемии и гипоосмолярности необходима оценка осмоляльности мочи, что позволит оценить способность почек концентрировать мочу. Естественная реакция почек на гипонатриемию — выработка максимально разбавленной мочи (осмоляльность мочи менее 100 мОсм/кг, удельный вес 1,003 или меньше). Если моча разбавлена, это указывает на то, что секреция АДГ полностью подавлена, что наблюдается у пациентов с первичной полидипсией, но также может быть характерна и для сброса осмостата. Гипонатриемия вряд ли разовьется в условиях интактного механизма разбавления мочи, однако в редких случаях все-таки встречается у пациентов с первичной полидипсией, которые употребляют большое количество воды (в отдельных случаях более 10–15 л/сут). В этих случаях тенденция к гипонатриемии будет выявлена и усилена сопутствующим нарушением выведения воды. Первичная полидипсия встречается у пациентов с дисфункцией центральной нервной системы или получающих антипсихотические средства, а также может быть связана с тошнотой или стресс-индуцированной секрецией АДГ. В других редких случаях гипонатриемия сочетается со сниженной осмоляльностью мочи, когда способность выводить воду снижается из-за неправильного питания. Это явление было описано у пациентов с хроническим алкоголизмом или при употреблении малого количества твердой пищи [2].

Важным диагностическим критерием гипонатриемии при СПО является отсутствие повышенной почечной экскреции натрия в моче.

Повышенная концентрация натрия в моче может возникать при некоторых заболеваниях почечной паренхимы, надпочечниковой недостаточности, СНСАДГ, соль-теряющем синдроме, метаболическом алкалозе, а также на фоне терапии тиазидными диуретиками (реже петлевыми) [1, 2].

В нашей работе мы использовали биохимические показатели в крови и разовой порции мочи. У пациентки 3. уровень натрия в разовой порции мочи был в пределах нормальных показателей (табл. 1).

Исследование фракционной экскреции мочевой кислоты (FE UA) как альтернативного маркера натрийуреза описано в отечественной работе Арутюнова Г.П. и соавт.

и статье Feder J. и соавт. [3, 14]. Она определяется по следующей формуле:

$$FE\ UA\ (\%) = (U\ UA \times P\ Cr) / (U\ Cr \times P\ UA) \times 100\ \%,$$

где UUA — уровень мочевой кислоты в моче, PCr — уровень креатинина плазмы, UCr — уровень креатинина в моче, PUA — уровень мочевой кислоты в плазме.

Применительно для данного клинического случая получен следующий результат:

$$FE\ UA\ (\%) = (0,643 \times 64) / (3 \times 126) \times 100\ \% = 10,2\ \% \text{ (табл. 1).}$$

Информативным диагностическим маркером СПО является нормальная (4–11%) фракционная экскреция мочевой кислоты (FE UA). FE UA обычно повышена (>12%) у пациентов с гипонатриемией вследствие СНСАДГ и соль-теряющего синдрома и обычно снижена (<4%) при гиперволемической гипонатриемии: сердечной недостаточности, циррозе печени и нефротическом синдроме [14, 15].

У пациентки 3. по результатам расчетов подтверждено отсутствие повышенной почечной экскреции натрия.

При попытках коррекции гипонатриемии введение гипертонического раствора натрия хлорида при синдроме переустановки осмостата оказывает временный эффект на уровень натрия в крови. В моче после этого теста отмечаются преходящая гипернатриемия или нормонатриемия и гиперосмоляльность. В описанном нами случае назначение 3% гипертонического раствора пациентке приводило лишь к незначительному повышению или временной нормализации уровня натрия с последующим его снижением.

Наконец, окончательное подтверждение диагноза проводится после выполнения теста с водной нагрузкой для исключения классического синдрома СНСАДГ. Он состоит из пероральной водной нагрузки для подавления секреции АДГ из расчета 10–20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л, или данный объем жидкости вводятся внутривенно в виде 0,9% раствора натрия хлорида. При выделении менее 65% выпитой жидкости через 4 ч после введения жидкости и/или выделение менее 80% выпитой жидкости через 5 ч после введения жидкости диагностируется СНСАДГ. При наличии синдрома сброса осмостата пациенты выделяют более 80% водной нагрузки в течение 5 часов, что отмечалось в нашем наблюдении [16].

Таким образом, можно выделить следующие диагностические критерии для диагностики СПО (табл. 2).

Прежде чем рассматривать терапию хронической гипонатриемии, следует устранить любую ее обратимую причину. Кроме того, у пациентов с синдромом сброса осмостата обычно наблюдается легкая или умеренная бессимптомная гипонатриемия, при которой происходит снижение порога как для высвобождения АДГ, так и возникновения жажды. Поскольку функция

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома переустановки осмостата [3]

- Гипонатриемия.
- Эволемия.
- Нормальная функция сердца, почек, надпочечников и щитовидной железы.
- Сохраняющаяся гипонатриемия при введении гипертонического раствора натрия хлорида.
- Способность почек выводить избыточную жидкость (положительный тест с водной нагрузкой).
- Отсутствие повышенной почечной экскреции натрия.
- Нормальная фракционная экскреция мочевой кислоты.

осморцепторов находится в норме в пределах нового порогового уровня, попытка повысить концентрацию натрия в сыворотке крови приведет к повышению уровня АДГ и вызовет у пациента чувство жажды, то есть реакцию, аналогичную той, которая наблюдается при ограничении жидкости у здоровых людей. Таким образом, попытка повысить концентрацию натрия в сыворотке крови может оказаться ненужной (учитывая отсутствие очевидных симптомов и риска более тяжелой гипонатриемии) и, вероятно, будет неэффективной [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентки с хордоидной глиомой III желудочка была диагностирована хроническая гипонатриемия в результате развития СПО на основании отсутствия гипотиреоза и гипокортицизма, сохранной фильтрационной и концентрационной функции почек, а также сохраняющейся гипонатриемии при попытках коррекции уровня натрия гипертоническим раствором. Пробы с гипертоническим раствором и с водной нагрузкой позволили подтвердить СПО.

В данной ситуации умеренная гипонатриемия не расценивалась как жизнеугрожающая и, соответственно,

не требовала коррекции. Необходимо помнить, что в первую очередь следует проводить лечение конкретного пациента, не стремясь к сведению показателей лабораторно-инструментальных данных в общепопуляционные рамки.

Дифференцированный подход к диагностике гипонатриемии различного генеза позволит определить наиболее оптимальную тактику ведения пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Peng Goh K. Water and sodium balance management of hyponatremia. *Am Fam Physician*. 2004;69(10):2387-2394.
- Milioniis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: A systematic approach to laboratory diagnosis. *Nutr Clin Pract*. 2003;18(1):104-105. doi: <https://doi.org/10.1177/0115426503018001104c>
- Feder J, Gomez J, Serra-Aguirre F, Musso C. Reset osmostat: Facts and controversies. *Indian J Nephrol*. 2019;29(4):232. doi: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_307_17
- Rigueto LG, Santiago HM, Hadad DJ, et al. The "new normal" osmotic threshold: Osmostat reset. *Clin Nephrol*. 2022;10(2196-5293):11-15. doi: <https://doi.org/10.5414/CNCS110740>
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(S1):S5-S12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-1063>
- Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annu Rev Med*. 1980;31(1):315-327. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.31.020180.001531>
- Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*. 2006;119(7):S36-S42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.006>
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1884-1890. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042743>
- Makazan NV, Zubkova NA, Tiulpakov AN. A case of nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis caused by a mutation of the vasopressin type 2 receptor. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):106-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017632106-109>
- Vale BM, Morais S, Mesquita J, Mimoso G. Reset osmostat: a rare cause of hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2015;bcr2013009111. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009111>
- Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *medicine*. 2003;82(3):170-176. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000076007.64510.15>
- Leggott J, Almond D. Reset osmostat in a 47-year-old woman with cerebral palsy. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(4):317-319.
- Sterns RH. Treatment of hyponatremia: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) and reset osmostat. *UpToDate*. 2022.
- Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. Фракционная экскреция мочевой кислоты как альтернативный маркер низкого уровня натрийуреза // *Клиническая нефрология*. — 2014. — №5. — С. 20-24. [Arutiunov GP, Dragunov DO, Sokolova AV, Arutiunov AG. Fraktsionnaya ekskretsiya mochevoï kisloty kak al'ternativnyi marker nizkogo urovnia natriiureza. *Klinicheskaja nefrologija*. 2014;(5):20-24. (In Russ.)].
- Pathophysiology*. In: Alpern RJ, Hebert SC, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney (Fourth Edition)*. 2008. Vol. 2. P. 2113-2141.
- Пигарова Е.А. *Первичные и вторичные синдромы гипо- и гипернатриемии в эндокринологии, их современная диагностика и лечение*. Дис. ... доктор мед. наук. — М.: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ; 2019. Pigarova EA. *Pervichnye i vtorichnye sindromy gipo- i gipernatriemii v endokrinologii, ikh sovremennaja diagnostika i lechenie*. [dissertation] Moscow: FGBU Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr endokrinologii MZ RF; 2019. (In Russ.)].

Рукопись получена: 21.01.2023. Одобрена к публикации: 27.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бадмаева Инна Николаевна [Inna N. Badmaeva]**; адрес: Москва, Российская Федерация, 125047, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2211-4298>; SPIN-код: 4859-1181; e-mail: imandzhieva@nsi.ru

Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Ludmila I. Astafyeva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>;
SPIN-код: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

Клочкова Ирина Сергеевна [Irina S. Klochkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7440-4687>; SPIN-код: 8313-0190; e-mail: IKlochkova@nsi.ru

Сиднева Юлия Геннадьевна, к.м.н. [Yuliya G. Sidneva, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2733-5874>; SPIN-код: 5128-9059; e-mail: ysidneva@nsi.ru

Шарипов Олег Ильдарович, к.м.н. [Oleg I. Sharipov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3777-5662>

Гаджиева Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Gadjieva, PhD]; e-mail: ogadjieva@nsi.ru

Баширян Борис Аванесович [Boris A. Bashiryran]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5559-2678>

Калинин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; SPIN-код: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

Лубнин Андрей Юрьевич, д.м.н. [Andrey Y. Lubnin], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2595-5877>

Коновалов Александр Николаевич, д.м.н., проф., академик РАН [Aleksandr N. Konovalov], e-mail: imandzhieva@nsi.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Бадмаева И.Н., Клочкова И.С., Сиднева Ю.Г., Шарипов О.И., Гаджиева О.А., Баширян Б.А., Калинин П.Л., Лубнин А.Ю., Коновалов А.Н. Синдром переустановки осмостата — когда гипонатриемия становится «нормой»: аспекты диагностики, описание клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 65-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13235>

TO CITE THIS ARTICLE:

Astafyeva LI, Badmaeva IN, Klochkova IS, Sidneva YuG, Sharipov OI, Sidneva YuG, Gadjieva OA, Bashiryran BA, Kalinin PL, Lubnin AYU, Konovalov AN. Reset osmostat syndrome — when hyponatremia become «a normal»: diagnostics, case report. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):65-72. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13235>

РОЛЬ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



© А.Н. Ишмуратова¹, М.А. Абрамов², К.О. Кузнецов^{1*}, М.В. Иванюта³, З.Ф. Шакирова¹, А.И. Китапова¹, М.Д. Усмонов¹, Л.М. Черноусова⁴, Л.И. Валеева¹, А.Ю. Кузнецова¹, А.С. Баисламов¹, А.Р. Шайхетдинова¹, А.А. Миргалиев¹, С.Т. Орозбердиев¹, К.И. Якупова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Тульский государственный университет, Тула, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Недавние исследования показывают, что болезнь Альцгеймера (БА) имеет множество общих связей с состояниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью, включая нейровоспаление, нарушение сигнализации инсулина, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и метаболический синдром. Авторами был произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar с использованием ключевых слов "amyloid beta", "Alzheimer type-3-diabetes", "intranasal insulin", "metformin", "type 2 diabetes mellitus", "incretins" и "PPARγ agonists". Систематический поиск литературы проводился среди исследований, опубликованных в период с 2005 по 2022 г. Авторами были использованы следующие критерии включения: 1) терапия БА и/или сахарного диабета 2 типа, если ожидаемый результат касался риска снижения когнитивных функций или развития деменции; 2) возраст участников исследования >50 лет; 3) тип исследований, включенных в настоящий обзор, представлял собой рандомизированные клинические испытания, популяционные обсервационные исследования или исследования типа «случай-контроль», проспективные когортные исследования, а также обзоры и метаанализы; 4) включенные статьи были написаны на английском языке. В последние годы наблюдается значительный интерес к выявлению механизмов действия противодиабетических препаратов и их потенциальному применению при БА. Исследования на людях с участием пациентов с легкими когнитивными нарушениями и БА показали, что введение некоторых противодиабетических препаратов, таких как интраназальный инсулин, метформин, инкретины и тиазолидиндионы, может улучшить когнитивные функции и память. Целью настоящего исследования является оценка эффективности противодиабетических препаратов при терапии БА. По результатам исследования метформин, интраназальный инсулин, тиазолидиндионы и инкретины показали положительный эффект как на людях, так и в животных моделях. Последние исследования показывают, что тиазолидиндионы могут активировать пути в головном мозге, которые регулируются инсулиноподобным фактором роста типа 1; однако росиглитазон может представлять значительный риск развития побочных эффектов. Результаты клинических исследований по применению метформина при БА ограничены и противоречивы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; болезнь Альцгеймера; противодиабетические препараты; метформин; инкретины; тиазолидиндионы; инсулин.

THE ROLE OF ANTIDIABETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

© Aliya N. Ishmuratova¹, Mikhail A. Abramov², Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Maria V. Ivanyuta³, Zilara F. Shakirova¹, Albina I. Kitapova¹, Mirzosaid D. Usmonov¹, Liliya M. Chernousova⁴, Lyaisan I. Valeeva¹, Anastasiya Yu. Kuznetsova¹, Aitugan S. Baislamov¹, Aigul R. Shaihetdinova¹, Aidar A. Mirgaliev¹, Sultan T. Orozberdiev¹, Kamila I. Yakupova¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russia

²Tula state university, Tula, Russia

³N.I. Pirogov National research medical university, Moscow, Russia

⁴Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Recent studies show that Alzheimer's disease (AD) has many common links with conditions associated with insulin resistance, including neuroinflammation, impaired insulin signaling, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome. The authors conducted an electronic search for publications in the PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases using the keywords "amyloid beta", "Alzheimer type-3-diabetes", "intranasal insulin", "metformin", "type 2 diabetes mellitus", "incretins" and "PPARγ agonists". A systematic literature search was conducted among studies published between 2005 and 2022. The authors used the following inclusion criteria: 1) Subjects who received therapy for AD and/or DM2, if the expected result concerned the risk of cognitive decline or the development of dementia; 2) The age of the study participants is > 50 years; 3) The type of studies included in this review were randomized clinical trials, population-based observational studies or case-control studies, prospective cohort studies, as well as reviews and meta-analyses; 4) The included articles



were written in English. In recent years, there has been considerable interest in identifying the mechanisms of action of antidiabetic drugs and their potential use in AD. Human studies involving patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease have shown that the administration of certain antidiabetic drugs, such as intranasal insulin, metformin, incretins and thiazolidinediones, can improve cognitive function and memory. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of antidiabetic drugs in the treatment of AD. According to the results of the study, metformin, intranasal insulin, thiazolidinediones and incretins showed a positive effect both in humans and in animal models. Recent studies show that thiazolidinediones can activate pathways in the brain that are regulated by IGF-1; however, rosiglitazone may pose a significant risk of side effects. The results of clinical studies on the use of metformin in AD are limited and contradictory.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; Alzheimer's disease; antidiabetic drugs; metformin; incretins; thiazolidinediones; insulin.*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной развития деменции у пожилых людей [1]. На сегодняшний день в мире деменцией страдают около 47 млн человек, а к 2025 г. прогнозируется увеличение их числа до 131 млн [2]. Самым значимым генетическим фактором риска развития БА является наличие полиморфного аллеля АР0Е4, а основным морфологическим проявлением заболевания — отложение β -амилоида. По оценкам, 25% населения являются носителями АР0Е4 [3].

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных хронических метаболических заболеваний, характеризующееся множественными осложнениями и повышенным риском преждевременной смерти. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывается более 463 млн больных СД, а наиболее распространенным является сахарный диабет 2 типа (СД2) [4].

СД2 также имеет корреляцию с повышенным риском развития деменции [5], в частности БА, на 45–90% [6]. Исследование, проведенное в Роттердаме одним из первых, показало повышенный риск развития деменции, ассоциированный с СД2 [7]. Кроме того, было показано, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск легкого когнитивного расстройства (ЛКР) [8]. Инсулинорезистентность и гипергликемия как проявления СД2 оказывают пагубное влияние на когнитивные способности, поскольку инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) выполняют важную функцию в обеспечении когнитивных способностей [9].

Недавние исследования показывают, что БА имеет множество общих связей с состояниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью, включая нейровоспаление, нарушение сигнализации инсулина, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и метаболический синдром [10]. Таким образом, БА можно считать метаболическим заболеванием, вызванным резистентностью к инсулину и ИФР в головном мозге, именно поэтому был предложен термин СД3 типа (СД3) [11]. СД3 — это, по сути, неспособность клеток головного мозга реагировать на инсулин, что приводит к нарушению синаптической функции, метаболизма и иммунного ответа. Взаимосвязь между сигнализацией инсулина и БА или когнитивными нарушениями также может быть доказана результатами исследований, отражающих улучшение когнитивных функций у пациентов с БА на фоне терапии противодиабетическими препаратами, такими как интраназальный инсулин, метформин, тиазолидиндионы и инкретины.

Основываясь на исследованиях, которые поддерживают концепцию о том, что БА является метаболическим заболеванием головного мозга [12], и на нарастающих данных общности патогенеза БА и СД2, возникает повышенный интерес к изучению возможности применения противодиабетических препаратов, одобренных для терапии СД2, для лечения БА.

Многочисленные клинические исследования оценивали степень влияния противодиабетических препаратов на патологические проявления БА [13–15], в то время как исследования на животных показали их положительные эффекты при патологии тау-протеина [16] и β -амилоида [17], нейрогенезе [18], оксидативном стрессе [19], нейровоспалении [20], а также они способны улучшать синаптические и когнитивные функции [21]. Целью настоящего исследования является оценка эффективности противодиабетических препаратов при терапии БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar с использованием ключевых слов “amyloid beta”, “Alzheimer type-3-diabetes”, “intranasal insulin”, “metformin”, “type 2 diabetes mellitus”, “incretins” и “PPAR γ agonists”. Систематический поиск литературы проводился среди исследований, опубликованных в период с 2005 по 2022 г.

Авторами были использованы следующие критерии включения: 1) терапия БА и/или СД2, если ожидаемый результат касался риска снижения когнитивных функций или развития деменции; 2) возраст участников исследования >50 лет; 3) тип исследований, включенных в настоящий обзор, представлял собой рандомизированные клинические испытания, популяционные наблюдательные исследования или исследования типа «случай-контроль», проспективные когортные исследования, а также обзоры и метаанализы; 4) включенные статьи были написаны на английском языке.

Включенные и исключенные исследования были структурированы в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [22]. Всего было выявлено 1644 исследования (Google Scholar — 1162; PubMed — 482). 1387 было исключено при оценке названия и/или резюме (674 — исследование других аспектов патологии; 286 — отсутствовала терапия БА или ЛКР; 42 — нет упоминаний СД2; 77 — нет упоминаний БА; 8 — статьи не на английском языке; 2 — главы книг; 298 — исследования имели низкое методологическое качество).

164 исследования были исключены после их прочтения (21 — популяция не соответствует критериям включения; 2 — копии; 47 — исследование выходило за рамки наших интересов; 19 — минимальное упоминание СД2; 11 — минимальное упоминание БА; 64 — диагноз БА был не подтвержден (МКБ-10, DSM IV)). В конечном итоге было проанализировано 93 исследования (1 — мета-анализ; 27 — обзоры; 65 — исследовательские работы). В настоящем обзоре обсуждаются результаты наиболее важных из них.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики включенных исследований представлены в таблице 1.

Интраназальный инсулин

Инсулин выполняет множество важных функций в головном мозге, связанных с регулированием потребления пищи, массой тела, пищевыми привычками, а также с энергетическим гомеостазом [37].

Таблица 1. Противодиабетические препараты для лечения БА у людей

Исследование	Проводимая терапия	Исследуемая популяция	Результаты
M.A. Reger [14]	Интраназальный инсулин	ЛКР	Улучшение памяти и когнитивных функций
M. Rosenbloom и соавт. [15]	Интраназальный инсулин	БА	Улучшение когнитивных функций у пациентов с отсутствием аллеля APOE4
S. Craft и соавт. [23]	Интраназальный инсулин	БА	Улучшение когнитивных и функциональных способностей
A. Claxton и соавт. [13]	Интраназальный инсулин	БА и ЛКР	Улучшение когнитивной, вербальной и аудиовизуальной памяти
T.P. Ng и соавт. [24]	Метформин	СД2	Снижение риска когнитивных нарушений
C.C. Hsu и соавт. [25]	Метформин	СД2	Снижение риска развития деменции на 24%
A.M. Koenig и соавт. [26]	Метформин	ЛКР	Положительное влияние на исполнительные функции, а также некоторые улучшения памяти и внимания
J.A. Luchsinger и соавт. [27]	Метформин	ЛКР	Значительное улучшение вербальной памяти
E.M. Moore и соавт. [28]	Метформин	БА	Повышенный риск когнитивных нарушений
P. Imfeld и соавт. [29]	Метформин	СД2	Повышенный риск когнитивных нарушений
M. Gejl и соавт. [30]	Лираглутид	БА	Умеренные нейропротективные эффекты, проявляющиеся в улучшении метаболизма глюкозы в головном мозге
M. Gold и соавт. [31]	Росиглитазон	БА	Отсутствие положительного эффекта
G.S. Watson и соавт. [32]	Росиглитазон	БА и ЛКР	Улучшение внимания и замедление запоминания
M.E. Risner и соавт. [33]	Росиглитазон	Пациенты, страдающие БА, не являющиеся носителями аллеля APOE4	Улучшение по шкале оценки БА ADAS-Cog
A.M. Abbatecola и соавт. [34]	Росиглитазон	СД2	Протективное действие в отношении когнитивных нарушений
H. Nanyu и соавт. [35]	Пиоглитазон	БА и СД2	Улучшение когнитивных и метаболических функций
T. Sato и соавт. [36]	Пиоглитазон	БА и СД2	Улучшение когнитивных способностей и мозгового кровотока в теменной доле

Было высказано предположение, что БА может являться метаболическим заболеванием мозга, обусловленным резистентностью к инсулину и ИФР [12].

Некоторые исследования показали, что введение инсулина пациентам с БА снижает действие киназ, которые способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, а также повышают β -амилоидный клиренс и синаптическую пластичность [38]. На самом деле более ранние исследования S. Craft и соавт. показали значительное улучшение памяти у пациентов с БА при гиперинсулинемии, что подтверждает важную роль инсулина в ее регулировании [39]. Следовательно, можно предположить, что увеличение концентрации инсулина в головном мозге может способствовать регрессу некоторых симптомов БА. Однако периферическое введение инсулина несет в себе значительный риск развития гипогликемических состояний, а также возможны трудности при прохождении гематоэнцефалического барьера. Использование интраназального инсулина позволяет избежать развития гипогликемии, а также обойти гематоэнцефалический барьер, поскольку через носовые ходы он достигает коры и гиппокампа в течение 15–30 минут [40].

В небольшом исследовании ($n=24$) оценивалась эффективность недельного введения интраназального инсулина по сравнению с плацебо у пациентов с ЛКР или ранней БА [14]. Авторы отметили улучшение памяти и когнитивных способностей у пациентов, получающих терапию интраназальным инсулином. Кроме того, в исследовании S. Craft и соавт. систематическое введение интраназального инсулина в течение 4 мес у 104 пациентов с ЛКР улучшило когнитивные и функциональные способности, при этом изменения были выражены как в концентрации β -амилоида, так и в соотношении β -амилоида/тау-протеин [23]. Было показано, что инсулин улучшает скорость метаболизма глюкозы в головном мозге [23]. Необходимо отметить, что в этом исследовании интраназальный инсулин оказался эффективным терапевтическим методом для пациентов с БА, без побочных эффектов при длительном применении.

В некоторых клинических исследованиях оценивали инсулин короткого действия, в то время как в других тестировались аналоги инсулина длительного действия. В недавнем исследовании, в котором авторы проводили сравнение эффективности НПХ-инсулина (нейтральный протамин Хагедорна) с инсулином детемир и плацебо у взрослых пациентов с ЛКР или БА, было выявлено, что НПХ-инсулин улучшал память через 2 и 4 мес по сравнению с плацебо, в то время как инсулин детемир не показал никаких существенных эффектов [41]. Кроме того, введение НПХ-инсулина было связано со снижением соотношения тау-P181/ β -амилоид; однако различные генетические факторы, такие как наличие APOE4, оказывали влияние на уровень инсулина и резистентность к нему [41].

APOE4 является самым сильным генетическим фактором риска развития БА, около 25% населения являются носителями по крайней мере одного аллеля $\epsilon 4$ [3]. На фоне терапии инсулином происходило улучшение когнитивных функций у пациентов с БА, которые не являлись носителями APOE4, в то время как у носителей APOE4 не было обнаружено никаких улучшений; в некоторых случаях симптомы заболевания ухудшались [14, 42]. A. Claxton и соавт. изучали эффекты интраназального

введения инсулина детемир пациентам с ЛКР и БА, по результатам исследования было выявлено улучшение когнитивной, вербальной и аудиовизуальной памяти [13]. Значительное улучшение вербальной памяти и инсулинорезистентности у носителей APOE4 наблюдалось после 3 нед терапии, в то время как никаких улучшений у людей без APOE4 не наблюдалось.

В клиническом исследовании II/III фазы, посвященном оценке эффективности интраназального инсулина для улучшения памяти [43], использовались два различных устройства для доставки 20 МЕ инсулина (или плацебо) после завтрака и ужина 240 пациентам с ЛКР или ранней БА. После 1 года терапии не было обнаружено статистически значимого влияния интраназального инсулина на когнитивные способности в основной когорте из 240 пациентов, которые использовали одно из двух устройств. Тем не менее 49 пациентов, использующих другое устройство, продемонстрировали замедление ухудшения состояния по шкале ADAS-COG-12 в течение одного года [43]. Следует отметить, что в этом исследовании изменение устройства доставки инсулина в середине эксперимента, возможно, сыграло важную роль и оказало влияние на результаты.

Метформин

Метформин — это бигуанид, который увеличивает поглощение глюкозы, подавляет глюконеогенез в печени и повышает чувствительность к инсулину в тканях (рис. 1). Метформин является препаратом выбора для пациентов с СД2, в основном за счет положительного влияния на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массу тела, сердечно-сосудистые заболевания, а также безопасности его использования [44]. На сегодняшний день данные клинических исследований по использованию метформина при БА ограничены, а результаты небедительны.

Было показано, что метформин может значительно улучшать когнитивные функции у пациентов с СД2 [45]. E.M. Моог и соавт. наблюдали повышенный риск развития когнитивных нарушений у пациентов с СД2 на фоне длительной терапии метформином [28]. Напротив, T.P. Ng и соавт. сообщили, что метформин снижает риск когнитивных нарушений у пациентов с СД2 в возрасте 55 лет и старше, которые наблюдались более 4 лет [24]. В первом исследовании [28], возможно, отрицательные результаты были обусловлены дефицитом витамина B_{12} . Авторы исследования заявляют, что добавки витамина B_{12} и кальция смягчили вышеупомянутый дефицит и оказали благотворное влияние на когнитивные функции. В исследовании, проведенном системой национального медицинского страхования Тайваня, анализировалась крупная структурированная база данных людей в возрасте 50 лет и старше, у 25 393 был установлен диагноз СД2, а у 101 816 диагноз СД2 отсутствовал [25]. Исследователи установили, что распространенность деменции была выше в 2,6 раза у пациентов с СД2 [25]. В частности, было установлено, что метформин снижает риск развития деменции на 24% по сравнению с пациентами, которые не использовали противодиабетические препараты. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании было обнаружено значимое положительное влияние метформина на исполнительные функции,

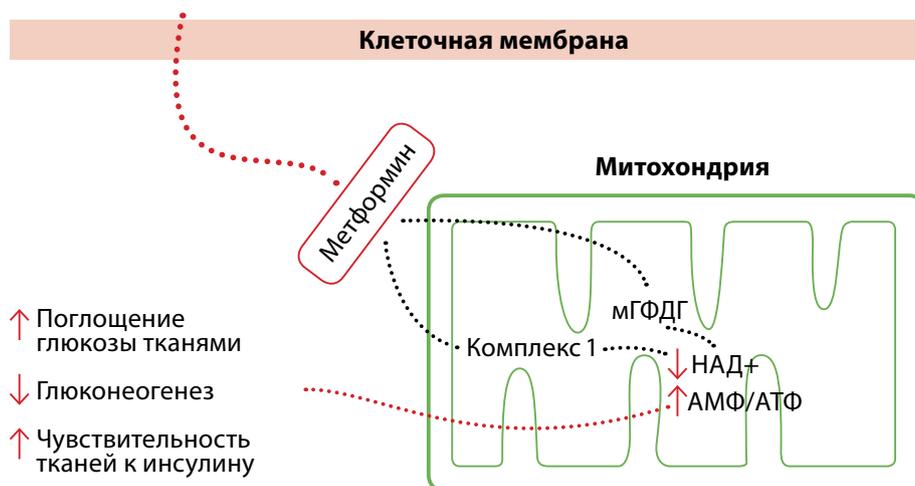


Рисунок 1. Механизм действия метформина.

Примечание. Метформин действует в печени, снижая выработку глюкозы в печени, ингибируя глюконеогенез и гликогенолиз. Метформин также действует в мышцах, повышая чувствительность к инсулину, улучшая поглощение периферической глюкозы и замедляя поглощение глюкозы из кишечника. Метформин ингибирует комплекс дыхательной цепи митохондрияла 1 и митохондриальную глицеринфосфатдегидрогеназу (мГФДГ), что приводит к снижению уровней НАД+ и АТФ и к вышеуказанным результатам.

а также на память и внимание, в то время как уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (биомаркер БА) не изменялся [26]. В отличие от приведенных выше исследований, в исследовании типа случай-контроль оценивался риск развития БА на фоне применения различных противодиабетических препаратов в популяции пациентов с СД (n=7086) [29]. Авторы установили, что долгосрочное использование метформина вызывало небольшое увеличение риска развития БА, однако такой эффект отсутствовал при использовании препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, а также инсулина [29]. Возможным объяснением повышенного риска БА и когнитивных нарушений может быть дефицит витамина В₁₂, который часто наблюдается на фоне терапии метформинном.

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость в дальнейшем изучении роли дефицита витамина В₁₂. Другим важным вопросом является путь введе-

ния, поскольку метформин вводится перорально, его действие зависит от способности проходить через гематоэнцефалический барьер, а также от уровня инсулина. Учитывая широкое использование метформина и его влияние на когнитивные функции, необходимы дополнительные исследования, в частности долгосрочное исследование с адекватной выборкой или метаанализ небольших исследований для дальнейшего выяснения механизма его действия.

Инкретины

Инкретины, включая глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП), являются важными метаболическими пептидами, ответственными за экспрессию гена инсулина, пролиферацию β-клеток и снижение уровня глюкозы путем стимулирования механизмов секреции инсулина (рис. 2) [46].

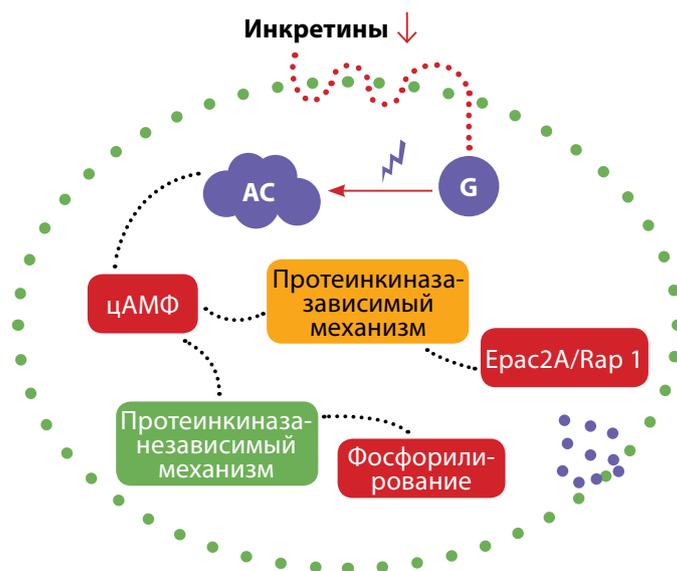


Рисунок 2. Механизм действия инкретинов в β-клетках поджелудочной железы.

Примечание. Инкретины индуцируют сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через рецепторы, связанные с G-белком. Сигнализация цАМФ делится на два разных пути протеинкиназы А: зависимый механизм активирует экзоцитоз инсулина, в то время как независимый регулирует количество гранул инсулина, подготовленных к экзоцитозу.

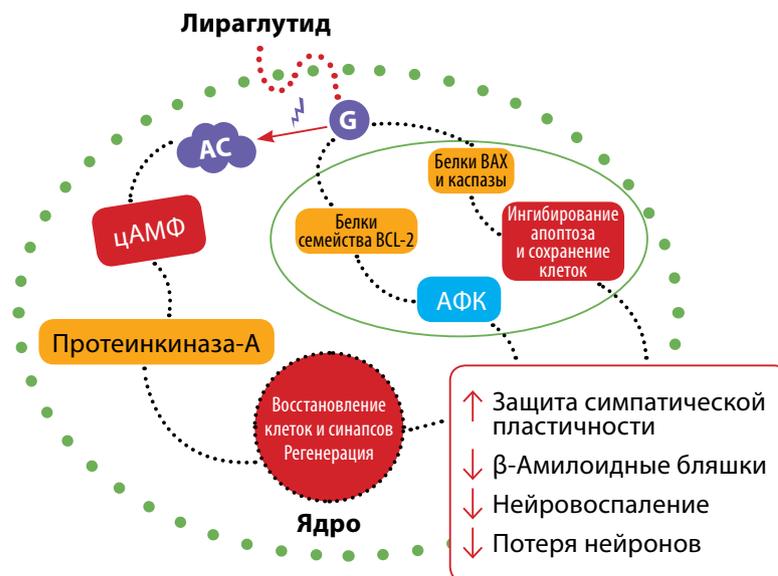


Рисунок 3. Терапевтические свойства лираглутида при БА.

ГПП-1 выделяется кишечником в ответ на поступление пищи, а его рецепторы (ГПП-1Р), экспрессированные в β -клетках поджелудочной железы, усиливают высвобождение инсулина в ответ на высокий уровень глюкозы. После секреции ГПП-1 фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) разрушает его в течение нескольких минут. Таким образом, аналоги ГПП-1, устойчивые к ДПП-4, были разработаны для клинического применения, а агонисты ГПП-1Р (лираглутид, эксенатид) были одобрены для использования у пациентов с СД [47]. ГПП-1 и его рецепторы встречаются не только в поджелудочной железе и сосудистой эндотелии, но также экспрессируются в головном мозге, в частности в гиппокампе, гипоталамусе, коре головного мозга и в обонятельных луковицах [48]. Инкретины и их аналоги выполняют нейропротекторную функцию [49], поскольку они усиливают пролиферацию клеток, улучшают память и синаптическую пластичность, одновременно уменьшая окислительный стресс, воспаление и β -амилоидные бляшки [50].

Было показано, что лираглутид нормализует распределение рецепторов инсулина в клеточной мембране в модели крыс с БА, тем самым улучшая сигнализацию инсулина [51]. Кроме того, систематическое введение лираглутида трансгенным мышам с БА в течение 8 нед предотвратило основные нейродегенеративные эффекты, наблюдаемые при БА, включая гибель нейронов, нарушение памяти, а также снижение синаптической пластичности в области гиппокампа [52]. В частности, лираглутид снижал осаждение β -амилоидных бляшек на 40–50%, также наблюдалось снижение воспалительного ответа активированных глиальных клеток [52]. У мышей, получавших внутригиппокампальные инъекции β -амилоида, было отмечено, что предварительное введение лираглутида явилось протективным фактором в отношении развития нарушений пространственной памяти и долговременной потенциации, вызванных β -амилоидом [53]. Дополнительные эксперименты, проведенные на трансгенных мышах, показали, что лираглутид способствует нейрогенезу, положительно влияет на микрососудистую систему головного мозга, а также снижает гиперфосфорилирование тау-протеина при

БА [54]. Также лираглутид не только обладает профилактическими свойствами, но и может способствовать обратному развитию ключевых патологических проявлений, которые появляются в заключительной фазе БА в модели мышей [55]. На рисунке 3 представлены терапевтические свойства лираглутида при БА.

Ингибиторы ДПП-4 также используются в качестве альтернативного метода терапии. Они способны продлить время действия ГПП-1 и ГИП, тем самым контролируя уровень глюкозы при СД2 [56]. E. Kornelius и соавт. обнаружили, что лираглутид (ингибитор ДПП-4) может восстановить нарушение сигнализации инсулина, индуцированное β -амилоидом в нейронах, что указывает на важную терапевтическую роль, которую ингибиторы ДПП-4 могут играть в нейротоксичности БА [57]. Два других ингибитора ДПП-4, саксаглиптин и вилдаглиптин, показали аналогичную эффективность при пероральном введении трансгенным мышам с БА, что привело к снижению отложения β -амилоида, улучшению памяти и повышению уровня ГПП-1 в гиппокампе, а также к снижению фосфорилирования тау-протеина и маркеров воспаления [58]. Альтернативным веществом является эксенатид, агонист рецепторов ГПП-1 длительного действия, оказывающий нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях, включая БА и болезнь Паркинсона, а также полностью одобрен для использования у пациентов с СД2 [19, 50]. Исследование T.R. Vomfим и соавт. показало, что введение эксенатида ингибировало способность β -амилоидных олигомеров ослаблять осевой транспорт [59]. Кроме того, эксенатид улучшает когнитивные функции за счет снижения фосфорилирования серина (субстрат инсулиновых рецепторов в гиппокампе) [53]. Единственное исследование лираглутида, проведенное на пациентах с БА, показало, что 6-месячная терапия привела к развитию умеренного нейропротективного эффекта, что выражалось в улучшении метаболизма глюкозы в головном мозге [29]. В том же исследовании введение лираглутида не повлияло на отложение β -амилоида у пациентов с БА по сравнению с плацебо.

Необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения роли инкретинов в терапии БА у людей. Несмотря на многообещающие результаты экспериментов, проведенных на животных, на сегодняшний день отсутствуют данные о возможности регресса БА у людей.

Тиазолидиндионы (агонисты PPAR γ -рецепторов)

У пациентов с СД2 агонисты PPAR γ -рецепторов снижают гипергликемию и инсулинорезистентность, а также стабилизируют уровень холестерина (рис. 4).

Наиболее известными агонистами PPAR γ являются пиоглитазон и росиглитазон. Возможность их применения у пациентов с БА основана на повышенной экспрессии PPAR γ в коре височной доли по сравнению со здоровыми пациентами [60]. PPAR обладают способностью регулировать белковый, углеводный и липидный метаболизм, а также воспалительные реакции, что позволяет использовать их агонисты в качестве терапевтического агента при СД2 и резистентности к инсулину в головном мозге, в то время как последние исследования показывают, что агонисты PPAR γ имеют потенциал для активации путей, регулируемых ИФР [61].

Небольшое пилотное исследование, посвященное изучению применения росиглитазона у пациентов с ЛКР и БА, показало, что терапия росиглитазоном в течение 6 мес привела к улучшению внимания и памяти по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [32]. В более крупном исследовании, проведенном вскоре после предыдущего, различные дозы росиглитазона (2,4 или 8 мг) вводились пациентам с легкой и умеренной БА, значительное улучшение по шкале ADAS-Cog наблюдалось после введения 8 мг росиглитазона только у пациентов с отсутствием аллеля APOE4 [33]. APOE4-положительные пациенты не только не показали улучшения, но и, что интересно, продемонстрировали снижение когнитивных функций. Точный механизм, посредством которого APOE4 опосредует действие агонистов PPAR γ , на сегодняшний день неизвестен. В другом исследовании оценивался ответ на терапию метформином, росиглитазоном или их комбинацией с целью определения связи между уменьшением резистентности к инсулину и изменением

когнитивных функций в течение 36 нед у пациентов с ЛКР и СД2 [34]. Результаты показали, что росиглитазон был более эффективен в отношении нейропротекции у больных СД, чем метформин. Кроме того, Т. Sato и соавт., исследуя пиоглитазон у пациентов с БА и СД2, установили, что введение 15–30 мг пиоглитазона в течение 6 мес улучшало когнитивные способности и мозговой кровоток в теменной доле по сравнению с контрольной группой [36]. В том же исследовании было показано, что введение пиоглитазона снижает уровень инсулина в плазме натощак, что указывает на повышенную чувствительность к инсулину [36]. Н. Nануи и соавт. обнаружили, несмотря на небольшой размер выборки, что пиоглитазон приводил к улучшению по шкале ADAS-Cog, а также метаболической функции у пациентов с БА и СД2 [35]. В другом исследовании того же года оценивалась безопасность пиоглитазона в течение 18-месячного периода у пациентов с БА, но без СД2. Несмотря на хорошую переносимость терапии, результаты исследования не показали эффективности у данной группы пациентов [61].

Что касается клинических исследований, недавний метаанализ, посвященный изучению агонистов PPAR γ при БА, включал в общей сложности девять исследований и показал, что только пиоглитазон может обеспечить клиническое улучшение на ранних стадиях БА [62]. В животных моделях агонисты PPAR γ снижали экспрессию β -амилоида и оказывали нейропротекторное действие, связанное с гомеостазом кальция в культивируемых нейронах гиппокампа [63].

Соответственно, пиоглитазон в животных моделях БА показал благотворное влияние. В частности, это проявлялось в уменьшении дисфункции мозжечка, сохранении синаптической передачи, улучшении долговременной памяти [64], восстановлении дендритной плотности и нейропластичности [65]. Были также исследования с отрицательными результатами, например М. Gold и соавт. не наблюдали никаких эффектов при использовании росиглитазона у пациентов с легкой и умеренной БА [31]. Кроме того, тиазолидиндионы модулируют сигнализацию Wnt, которая участвует в A β -индуцированной нейродегенерации у пациентов с БА [66].

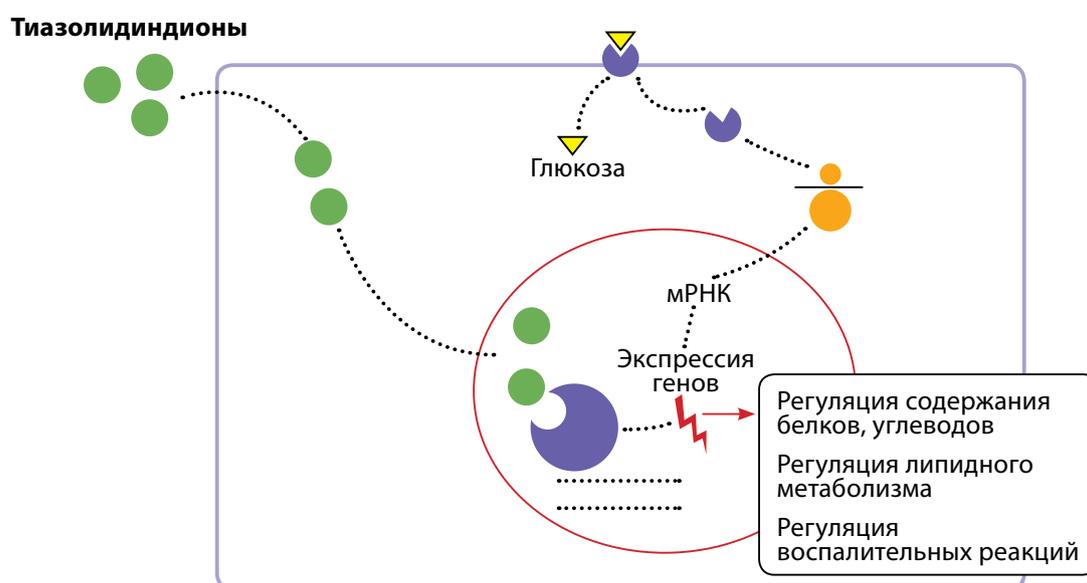


Рисунок 4. Механизм действия тиазолидиндионов.

Таблица 2. Возможные молекулярные механизмы противоальцгеймеровских эффектов препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета

Препарат	Молекулярный механизм
Инсулин	Снижение действия киназ, которые способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, а также повышают β -амилоидный клиренс и синаптическую пластичность
Линаглиптин	Восстановление нарушения сигнализации инсулина, индуцированное β -амилоидом в нейронах
Саксаглиптин и вилдаглиптин	Снижение отложения β -амилоида, повышение уровня ГПП-1 в гиппокампе, а также снижение фосфорилирования тау-протеина и маркеров воспаления
Эксенатид	Ингибирование способности β -амилоидных олигомеров ослаблять осевой транспорт
Лираглутид	Защита синаптической пластичности, снижение отложения β -амилоидных бляшек, снижение нейровоспаления и потери нейронов
Пиоглитазон/росиглитазон	Снижение экспрессии β -амилоида и нейропротекторное действие, связанное с гомеостазом кальция в культивируемых нейронах гиппокампа

Таким образом, несмотря на доказанные преимущества тиазолидиндионов в терапии БА, наблюдались значительные побочные эффекты, в основном связанные с росиглитазоном, которые проявлялись отеками, инфарктом миокарда и инсультом [66]. Вышеуказанные осложнения, а также отсутствие достаточного количества клинических исследований на сегодняшний день ограничивают их использование и создают необходимость в проведении дополнительных исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы изучили возможность использования антидиабетических препаратов для профилактики и лечения БА. Такие препараты, как метформин, интраназальный инсулин, тиазолидиндионы и инкретины, показали положительный эффект как на людях, так и животных моделях. Последние исследования показывают, что тиазолидиндионы могут активировать пути в головном мозге, которые регулируются ИФР-1; однако росиглитазон может представлять значительный риск развития побочных эффектов. Результаты клинических исследований по применению метформина при БА ограничены и противоречивы, принимая во внимание возможность того, что дефицит витамина B_{12} , часто наблюдаемый при применении метформина, может увеличить когнитивные нарушения и риск развития БА. Метформин также следует рассматривать у отдельных пациентов с преддиабетом в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации. Что касается роли инкретинов и аналогов инкретинов в головном мозге, то можно с уверенностью предположить, что они во многом оказывают нейропротекторное действие. Хотя результаты экспериментов с инкретинами на животных были очень многообещающими, исследования на людях показали противоречивые результаты. Следовательно, роль инкретинов в лечении БА у людей требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание, что системное введение инсулина связано с повышенным риском развития гипогликемических состояний, терапевтическое применение инсулина начали изучать как в клинических, так и в доклинических исследованиях. Учитывая его благоприятное воздействие и отсутствие серьезных

побочных эффектов, инсулин считается перспективным терапевтическим агентом для лечения БА.

Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных разработке методов лечения БА, в которых необходимо повышать качество отбора пациентов, проводить идентификацию более широкого спектра биомаркеров, которые соответствуют многофакторной природе БА, а также изучать генетические факторы для лучшего понимания взаимодействия генотипа и окружающей среды. АРОЕ4 является сильнейшим генетическим фактором риска БА и важным модулятором интраназального действия инсулина. Дальнейшее понимание жизненно важной роли, которую генотип АРОЕ4 играет в инсулинорезистентности и регуляции, в итоге приведет к разработке более индивидуализированных стратегий лечения пациентов с БА. Следует отметить, что гликемическая вариабельность и преддиабет могут также быть связаны с другими нейродегенеративными заболеваниями с невропатологическими проявлениями, сходными с БА, такими как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальный синдром.

Возможные молекулярные механизмы противоальцгеймеровских эффектов препаратов, применяемых для лечения СД, представлены в таблице 2.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Это обзорное исследование имеет некоторые ограничения. Из-за неоднородности результатов представленных исследований трудно сделать однозначные выводы о роли противодиабетических препаратов в лечении БА. Дизайн, размер выборки и результаты варьировались между исследованиями. В некоторых исследованиях наблюдались небольшой размер выборки и короткая продолжительность лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА и СД2 — две наиболее глобальные эпидемии последних лет. Противодиабетические средства могут улучшать когнитивные функции, а также нивелировать морфологические проявления заболевания у пациентов с ЛКР и БА. Интраназальный инсулин демонстрирует большие перспективы для лечения БА, и его

благоприятная роль модулируется статусом генотипа АРОЕ. Несмотря на обнадеживающие результаты, пока нет достаточных доказательств в поддержку использования противодиабетических препаратов для лечения БА, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их терапевтического потенциала.

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. Ишмуратова А.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Абрамов М.А. — разработка дизайна исследования, на-

писание статьи; Кузнецов К.О. — анализ данных, написание статьи; Иванюта М.В. — интерпретация результатов, написание статьи; Шакирова З.Ф. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Китапова А.И. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Усмонов М.Д. — анализ данных, редактирование статьи; Черноусова Л.М. — получение данных, редактирование статьи; Валева Л.И. — получение данных, редактирование статьи; Кузнецова А.Ю. — получение данных, редактирование статьи; Баисламов А.Е. — получение данных, редактирование статьи; Шайхетдинова А.Р. — получение данных, редактирование статьи; Миргалиев А.А. — получение данных, редактирование статьи; Орзобердиев С.Т. — получение данных, редактирование статьи; Якупова К.И. — получение данных.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, 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. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Болезнь Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — №1. — С. 77-81. [Kicherova OA, Reikher L. Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova*. 2018;118(1):77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181177-81>
2. Евсегнеев Р.А. Болезнь Альцгеймера как общемедицинская и социальная проблема: достижения последнего десятилетия // *Медицинские новости*. — 2021. — Т. 320. — №5. — С. 37-40. [Evsegneeov RA. Alzheimer's disease as a general medical and social problem: achievements of the last decade. *Meditsinskie novosti*. 2021;320(5):37-40. (In Russ.)].
3. Ализаде М.Р., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., и др. Биомаркеры амилоидоза и нейродегенерации в диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. — 2019. — Т. 38. — №3. — С. 188. [Alizade MR, Lobzin VY, Emelin AY, et al. Biomarkery amiloidoza i neyrodegeneratsii v diagnostike idiopatcheskoy normotenzivnoy gidrotsefalii i bolezni al'tsgeymera. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(3):188. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar26181>
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157(1):107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
6. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-666. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.661>
7. Ott A, Stolk RF, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1392-1397. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050588>
8. Lu Y, Fülöp T, Gwee X, et al. Cardiometabolic and vascular disease factors and mild cognitive impairment and dementia. *Gerontology*. 2022;68(9):1061-1069. doi: <https://doi.org/10.1159/000521547>
9. Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(4):225-239. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3209>
10. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2687. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
11. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(2):736-750. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.12.028>
12. Yang JJ. Brain insulin resistance and the therapeutic value of insulin and insulin-sensitizing drugs in Alzheimer's disease neuropathology. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(5):1135-1142. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01907-2>
13. Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):897-906. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-141791>
14. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(3):323-331. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2008-13309>
15. Rosenbloom M, Barclay TR, Kashyap B, et al. A phase ii, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and therapeutic efficacy of intranasal glulisine in amnesic mild cognitive impairment and probable mild Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2021;38(5):407-415. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00845-7>
16. Zhang Y, Fan X, Su Z, et al. Pretreatment with metformin prevents microcystin-LR-induced tau hyperphosphorylation via mTOR-dependent PP2A and GSK-3β activation. *Environ Toxicol*. 2021;36(12):2414-2425. doi: <https://doi.org/10.1002/tox.23354>
17. Infante-García C, Ramos-Rodríguez JJ, Hierro-Bujalance C, et al. Antidiabetic polypill improves central pathology and cognitive impairment in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):6130-6144. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0825-7>
18. Syal C, Kosaraju J, Hamilton L, et al. Dysregulated expression of monoacylglycerol lipase is a marker for anti-diabetic drug metformin-targeted therapy to correct impaired neurogenesis and spatial memory in Alzheimer's disease. *Theranostics*. 2020;10(14):6337-6360. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.44962>
19. Hölscher C. The incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.009>
20. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, et al. Acute treatment with the PPARγ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain*. 2005;128(6):1442-1453. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awh452>
21. Pathak NM, Pathak V, Gault VA, et al. Novel dual incretin agonist peptide with antidiabetic and neuroprotective potential. *Biochem Pharmacol*. 2018;155(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.021>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
23. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012;69(1):29-38. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>

24. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-68. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-131901>
25. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524>
26. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, et al. Effects of the Insulin sensitizer metformin in Alzheimer disease: Pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(2):107-113. doi: <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000202>
27. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):501-514. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-150493>
28. Moore EM, Mander AG, Ames D, K et al. AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2981-2987. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0229>
29. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):916-921. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x>
30. Gejl M, Gjedde A, Egebjerg L, et al. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with glp-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00108>
31. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):131-146. doi: <https://doi.org/10.1159/000318845>
32. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(11):950-958. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.11.950>
33. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, et al. Rosiglitazone in Alzheimer's disease study group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):246-254. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500369>
34. Abbatecola AM, Lattanzio F, Molinari AM, et al. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1706-1711. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-2030>
35. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, et al. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):177-179. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02067.x>
36. Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(9):1626-1633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009>
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
38. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2013;27(7):505-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0076-8>
39. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1135-1140. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1135>
40. Lochhead JJ, Wolak DJ, Pizzo ME, Thorne RG. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(3):371-381. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
41. Craft S, Claxton A, Baker LD, et al. Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: A pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1325-1334. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-161256>
42. Reger MA, Watson GS, Frey WH 2nd, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging.* 2006;27(3):451-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.016>
43. Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1099-1109. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>
44. Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., и др. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике // *Проблемы Эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 45-55. [Kuznetsov KO, Safina ER, Gaimakova DV, et al. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):45-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>
45. Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia.* 2013;56(9):1934-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2958-1>
46. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther.* 2007;113(3):546-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.007>
47. Markaki I, Winther K, Catrina S-B, Svenningsson P. Repurposing GLP1 agonists for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;(5):91-112. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2020.02.007>
48. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS Drugs.* 2015;29(12):1023-1039. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0301-8>
49. Monti G, Gomes Moreira D, Richner M, et al. GLP-1 Receptor agonists in neurodegeneration: Neurovascular unit in the spotlight. *Cells.* 2022;11(13):2023. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11132023>
50. García Casares N, García Arnés JA, Gómez Huelgas R, Valdivielso Felices P, García Arias C, González Santos P. Análogos del glucagon-like peptide-1 (GLP-1): ¿una nueva estrategia de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer? *Rev Neurol.* 2014;59(11):517. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.5911.2014023>
51. Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, et al. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid-β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):102-114. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8199-5>
52. Salles GN, Calió ML, Hölscher C, et al. Neuroprotective and restorative properties of the GLP-1/GIP dual agonist DA-JC1 compared with a GLP-1 single agonist in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2020;162(11):107813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107813>
53. Han WN, Hölscher C, Yuan L, et al. Liraglutide protects against amyloid-β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging.* 2013;34(2):576-588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.009>
54. Qi L, Ke L, Liu X, et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol.* 2016;783(11):23-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.052>
55. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014;76(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.005>
56. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in type 2 diabetes therapy: Review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
57. Kornelius E, Lin CL, Chang HH, et al. DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates Aβ-induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(7):549-557. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12404>
58. Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, et al. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(12):1773-1784. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.12148>

59. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1339-1353. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57256>.
60. Kaur D, Behl T, Sehgal A, et al. Multifaceted Alzheimer's disease: Building a roadmap for advancement of novel therapies. *Neurochem Res*. 2021;46(11):2832-2851. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03415-w>
61. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):45-50. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.229>
62. Chen J, Li S, Sun W, Li J. Anti-diabetes drug pioglitazone ameliorates synaptic defects in AD transgenic mice by inhibiting cyclin-dependent kinase5 activity. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123864. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123864>
63. Pancani T, Phelps JT, Searcy JL, et al. Distinct modulation of voltage-gated and ligand-gated Ca $^{2+}$ currents by PPAR-gamma agonists in cultured hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2009;109(6):1800-1811. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06107.x>.
64. Zou C, Shi Y, Ohli J, et al. Neuroinflammation impairs adaptive structural plasticity of dendritic spines in a preclinical model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):235-246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1527-8>
65. Norwitz NG, Mota AS, Norwitz SG, Clarke K. Multi-loop model of Alzheimer disease: An integrated perspective on the Wnt/GSK3 β , α -synuclein, and type 3 diabetes hypotheses. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00184>
66. Alster P, Dunalska A, Migda B, et al. The rate of decrease in brain perfusion in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome may be impacted by glycemic variability — A pilot study. *Front Neurol*. 2021;12(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.767480>

Рукопись получена: 27.10.2022. Одобрена к публикации: 07.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кузнецов Кирилл Олегович [Kirill O. Kuznetsov]**; адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, д. 3 [address: 450008, Ufa, Lenin st., 3]; <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; SPIN-код: 3053-3773; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Ишмуратова Алия Насибуллаевна [Aliya N. Ishmuratova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5980-5549>; SPIN-код: 3354-2445; e-mail: aliyanasibullaevna@gmail.com

Абрамов Михаил Андреевич [Mikhail A. Abramov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1418-3608>; SPIN-код: 2015-1254; e-mail: abramov-mikhail99@mail.ru

Иванюта Мария Валерьевна [Maria V. Ivanyuta]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5014-1950>; SPIN-код: 3593-8321; e-mail: mvivanuta@yandex.ru

Шакирова Зилара Фидаилевна [Zilara F. Shakirova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3123-3758>; SPIN-код: 3252-1621; e-mail: Gerda.sasha21@yandex.ru

Китапова Альбина Ильдаровна [Albina I. Kitapova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-1785>; SPIN-код: 5411-2323; e-mail: kitapowaa@yandex.ru

Усмонов Мирзосайд Давронджонович [Mirzosaid D. Usmonov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-5646>; SPIN: 4321-2455; e-mail: 01mirzo001@mail.ru

Черноусова Лилия Максимовна [Liliya M. Chernousova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2565-5874>; SPIN-код: 8221-2312; e-mail: liliya10072000@mail.ru

Валеева Ляйсан Ирекловна [Lyaisan I. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4285-1455>; SPIN-код: 3561-9351; e-mail: lyaisanavaleeva@yandex.ru

Кузнецова Анастасия Юрьевна [Anastasiya Yu. Kuznetsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-9961>; SPIN-код: 9221-1342; e-mail: Kuznetsova-anastasi@mail.ru

Баисламов Айтуган Салимович [Aitugan S. Baislamov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-189X>; SPIN-код: 3231-7451; e-mail: baismalovait@mail.ru

Шайхетдинова Айгуль Радимовна [Aigul R. Shaihetdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3671-012X>; SPIN-код: 2213-2324; e-mail: shaykhetdinovaa@mail.ru

Миргалиев Айдар Айратович [Aidar A. Mirgaliev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7835-7761>; SPIN-код: 5323-1614; e-mail: shepard2207@gmail.com

Орозбердиев Султан Туратбекович [Sultan T. Orozberdiev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0299-0776>; SPIN-код: 6221-9225; e-mail: orozberdiev@list.ru

Якупова Камила Ирекловна [Kamila I. Yakupova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-5596>; SPIN-код: 7223-1425; e-mail: yakupovakam@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ишмуратова А.Н., Абрамов М.А., Кузнецов К.О., Иванюта М.В., Шакирова З.Ф., Китапова А.И., Усмонов М.Д., Черноусова Л.М., Валеева Л.И., Кузнецова А.Ю., Баисламов А.С., Шайхетдинова А.Р., Миргалиев А.А., Орозбердиев С.Т., Якупова К.И. Роль противодиабетических препаратов в терапии болезни Альцгеймера: систематический обзор // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13183>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ishmuratova AN, Abramov MA, Kuznetsov KO, Ivanyuta MV, Shakirova ZF, Kitapova AI, Usmonov MD, Chernousova LM, Valeeva LI, Kuznetsova AY, Baislamov AS, Shaihetdinova AR, Mirgaliev AA, Orozberdiev ST, Yakupova KI. The role of antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease: systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13183>

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЙ В КЛАСТЕРАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ



© И.А. Бондарь¹, О.Ю. Шабельникова^{2*}

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой. В последние годы во всем мире предпринимаются попытки новой стратификации диабета. Поэтому актуальны проведение кластерного анализа при различной длительности диабета, в разных когортах для выявления фенотипических кластеров СД2 и валидация путем воспроизведения кластеров.

ЦЕЛЬ. Выделить кластеры СД2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию, на основе пяти переменных: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), возраст на момент постановки диагноза, индекс массы тела (ИМТ), индекс инсулинорезистентности НОМА (НОМА-IR, ед.), индекс оценки функции β -клеток (НОМА-В) и изучить клинические особенности и частоту осложнений в каждом кластере в Новосибирской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Кластерный анализ проведен у 2131 больного СД2 в возрасте от 44 до 70 лет, с длительностью диабета $6,42 \pm 5,66$ года, проживающих в Новосибирской области, на основе 5 переменных — HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В. Все больные проходили клиническое и лабораторное обследование. НОМА-IR и НОМА-В рассчитывали с помощью калькулятора версии 2.2.3 на сайте www.dtu.ox.ac.uk.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам кластерного анализа пациенты были отнесены к трем кластерам: кластер 1 представлен 455 пациентами с сохраненной функцией β -клеток (НОМА-В $82,97 \pm 23,28\%$), умеренной инсулинорезистентностью (НОМА-IR $5,57 \pm 4,72$) и отличался более высоким уровнем диастолического артериального давления; кластер 2 состоял из 1658 пациентов со сниженной функцией β -клеток (НОМА-В $21,71 \pm 12,51\%$), наименьшими показателями инсулинорезистентности (НОМА-IR $3,50 \pm 2,48$) и характеризовался большей длительностью диабета, худшей компенсацией по уровню гликемии натощак и HbA_{1c} , более высокой расчетной скоростью клубочковой фильтрации и микроальбуминурией, мужской пол в этом кластере был ассоциирован с более высоким риском по сравнению с женщинами по развитию диабетической нейропатии (на 31%) и диабетической нефропатии (на 28%); кластер 3 представлен 18 пациентами с повышенной функцией β -клеток (НОМА-В $228,53 \pm 63,32\%$), выраженной инсулинорезистентностью (НОМА-IR $6,92 \pm 4,77$), к особенностям данного кластера относились высокая частота мужского пола, меньшая длительность диабета, лучшая компенсация по уровню глюкозы крови натощак и HbA_{1c} и высокая частота раннего развития диабетической ретинопатии в среднем через $4,00 \pm 3,6$ года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основе пяти переменных (HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В) выделены три кластера СД2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью, кластер 2 со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью и кластер 3 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью. Кластеры имели различные клинические характеристики пациентов и частоту осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; кластеры; осложнения диабета; инсулинорезистентность; НОМА-IR; НОМА-В.

CLINICAL FEATURES AND COMPLICATION RATES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS CLUSTERS ON FIVE VARIABLES: GLYCATED HEMOGLOBIN, AGE AT DIAGNOSIS, BODY MASS INDEX, HOMA-IR, HOMA-B

© Irina A. Bondar¹, Olesya Y. Shabelnikova^{2*}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus (T2DM) is a serious medical and social problem. Now they are studying the possibility of a new stratification of diabetes. The possibility of cluster analysis for different durations of diabetes, in different cohorts to identify phenotypic clusters of T2DM and validation by reproducing clusters is relevant.

AIM: Identify clusters of type 2 diabetes mellitus in patients with different disease duration based on five variables: HbA_{1c} , age at diagnosis, BMI, HOMA-IR, HOMA-B and study the clinical features and complication rates in each cluster in the Novosibirsk region.

MATERIALS AND METHODS: Cluster analysis of K-means was performed in 2131 patients with T2DM, aged 44 to 70 years, with a duration of diabetes of 6.42 ± 5.66 years, living in the Novosibirsk region based on 5 variables — HbA_{1c} , age at diagnosis,



BMI, HOMA-IR, HOMA-B. All patients a complete clinical and laboratory examination. The insulin resistance index in the HOMA (HOMA-IR, u) and the β -cell function assessment index (HOMA-B) were calculated using the calculator version 2.2.3 at www.dtu.ox.ac.uk.

RESULTS: Cluster analysis revealed: Cluster 1 included 455 patients with preserved β -cell function (HOMA-B $82.97 \pm 23.28\%$), moderate insulin resistance (HOMA-IR 5.57 ± 4.72) and higher diastolic BP; Cluster 2 in 1658 patients with reduced function of β -cells (HOMA-B $21.71 \pm 12.51\%$), the lowest indices of insulin resistance (HOMA-IR 3.50 ± 2.48) and was characterized by a longer duration of diabetes, high fasting glycemia, HbA_{1c} , higher eGFR and MAU, men compared with women had a 31% higher risk of developing diabetic neuropathy and 28% more diabetic nephropathy; Cluster 3 in 18 patients with high function of β -cells (HOMA-B $228.53 \pm 63.32\%$), severe insulin resistance (HOMA-IR 6.92 ± 4.77), features were high incidence of men, shorter duration of diabetes, lower fasting glycemia and HbA_{1c} , lower diastolic BP and eGFR, high incidence of early development of diabetic retinopathy after 4.00 ± 3.6 years.

CONCLUSION: Cluster analysis in patients with different durations of diabetes mellitus confirmed the possibility of using cluster analysis to identify T2DM phenotypes in the Russian population. The clusters differed in the clinical characteristics of patients, the frequency and risk of diabetic complications. These results have potential value for early stratification of therapy.

KEYWORDS: type 2 diabetes; clusters; complications of diabetes; insulin resistance; HOMA-IR; HOMA-B.

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой, обусловленной развитием множественных осложнений, которые снижают качество жизни и могут привести к смерти [1]. Однако в клинической практике СД2 имеет разное клиническое течение, поэтому и выбор терапии должен быть основан на различных патогенетических механизмах, приводящих к развитию диабета. В последние годы во всем мире предпринимаются попытки новой стратификации диабета. Три подгруппы СД2 были идентифицированы с помощью топологического анализа, основанного на сетях пациент-пациент [2]. Однако эта попытка классифицировать пациентов требовала данных об их генотипе, что трудно выполнить в реальной клинической практике. В исследованиях E. Ahlqvist и соавт. на основе 6 общих клинических переменных, которые включали антитела к глютаматдекарбоксилазе (GADA), гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), индекс массы тела (ИМТ), возраст на момент постановки диагноза и оценки индексов инсулинорезистентности в гомеостатической модели (HOMA-IR, ед.) и функции β -клеток (HOMA-B), было выделено 5 кластеров: кластер 1 — тяжелый аутоиммунный диабет, соответствовавший СД1, кластер 2 — тяжелый диабет с дефицитом инсулина, кластер 3 — тяжелый инсулинорезистентный диабет, кластер 4 — легкий диабет, связанный с ожирением, кластер 5 — легкий диабет пожилых [3]. N. Safai и соавт. [4] использовали аналогичные клинические маркеры, чтобы разделить пациентов на 5 кластеров, и отметили разную вероятность развития осложнений диабета, таких как сердечно-сосудистые заболевания, нефропатия и нейропатия. O. Zaharia и соавт. [5] обследовали пациентов с впервые выявленным диабетом и сгруппировали их в те же 5 кластеров, последующее 5-летнее наблюдение этих больных выявило более высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени и нейропатии в кластере тяжелого инсулинорезистентного диабета. J. Dennis и соавт. [6] также воспроизвели 5 кластеров и установили различия в прогрессировании гипергликемии. В работе A. Kahkolska и соавт. [7] были объединены пациенты с недавно диагностированным диабетом из трех глобальных исследований (DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6) и проведен кластерный

анализ на основе 3 переменных (возраст на момент постановки диагноза, исходный уровень HbA_{1c} и ИМТ), индексы HOMA-IR и HOMA-B не использовали в качестве переменных, так как пациенты получали инсулинотерапию. Авторами были воспроизведены 4 кластера: тяжелый диабет с дефицитом инсулина; тяжелый инсулинорезистентный диабет; легкий диабет, связанный с ожирением, и легкий диабет пожилых. Авторами отмечено, что риск нефропатии, неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти зависел от длительности диабета и уровня HbA_{1c} . Самый высокий риск нефропатии, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний был в кластере тяжелого диабета с дефицитом инсулина (с самым высоким уровнем HbA_{1c} и низким ИМТ), а риск сердечной недостаточности — в кластере легкого диабета, связанного с ожирением. Подобные работы, в которых были воспроизведены 4 кластера СД2, исключая кластер аутоиммунного диабета, были выполнены в США и Китае [8, 9]. Однако таких работ в Российской Федерации не было, кроме того, практически все исследования были выполнены на пациентах с недавно диагностированным СД. Поэтому проведение кластерного анализа при различной длительности диабета, в разных когортах диабета, включая географически разные группы населения, с целью расширения возможной области применения и разработки надежных методологий для выявления фенотипических кластеров СД2 и валидация путем воспроизведения кластеров актуальны в настоящее время.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделить кластеры СД2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию, на основе 5 переменных: HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HOMA-IR, HOMA-B и изучить клинические особенности и частоту осложнений в каждом кластере.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе передвижного лечебно-профилактического Диамодуля Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (главный врач — Юданов А.В.).

Время исследования. Исследование выполнено в период с апреля 2013 по ноябрь 2017 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включен 2131 пациент с СД2.

Критерии включения: СД2, возраст от 44 до 70 лет. Диагноз СД2 устанавливали по критериям Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999) и Российским клиническим рекомендациям [10].

Критерии исключения: инсулинотерапия больных СД2, наличие у больных СД1 антител к β -клеткам (ICA) и/или GADA, беременность, другие типы диабета, наличие онкологии, хронической сердечной недостаточности функциональных классов 3–4 в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, хронической болезни почек (ХБП) С4–5, лечение кортикостероидами или эстрогенами, алкоголизм, наркомания, деменция или серьезные психические расстройства, острые вирусные и бактериальные инфекции.

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

Кластерный анализ k -средних был проведен у 2131 больного СД2, проживающего в Новосибирской области, на основе 5 переменных — HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HOMA-IR, HOMA-B. Процесс очистки данных состоял из нескольких этапов: были исключены пациенты с отсутствующей информацией, а также получавшие инсулинотерапию.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одновыборочное неконтролируемое динамическое исследование с ретроспективным анализом во время выездов Диамобили в районы Новосибирской области.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Все лечебные и диагностические вмешательства являлись частью рутинной врачебной практики.

Методы

Больным проводили клиническое и лабораторное обследование (все были осмотрены эндокринологом, офтальмологом, кардиологом, неврологом). Осложнения устанавливали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями [10]. Для диагностики периферической нейропатии использовали шкалу нейропатического дисфункционального счета — НДС (Neuropathy Disability Score). Пациентам осуществлялся забор биоматериала утром натощак с целью последующего исследования HbA_{1c} , креатинина, холестерина общего, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), с расчетом индекса фиброза печени по соотношению АСТ/АЛТ (AAR), инсулина, С-пептида и экскреции микроальбуминурии в утренней порции мочи в сертифици-

рованной лаборатории ГБУЗ НСО «ГНОКБ». Биохимические исследования, определение инсулина, С-пептида выполняли на автоматическом анализаторе Immulite 2000. Исследование HbA_{1c} проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD с помощью наборов D-10 Reorder Pack, 400 Test (производства BIO-RAD LABORATORIES). HOMA-IR, ед., и HOMA-B рассчитывали с помощью калькулятора версии 2.2.3 на сайте www.dtu.ox.ac.uk. Уровень индекса HOMA-IR более 2,7 определяли как наличие инсулинорезистентности. При уровне HOMA-B более 50% функцию β -клеток считали сохраненной, более 100% — повышенной, менее 50% — сниженной.

Статистический анализ

Кластерный анализ k -средних был проведен у 2131 больного СД2 на основе 5 переменных — HbA_{1c} , возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, HOMA-IR, HOMA-B. Все данные были масштабированы до среднего значения нулевой и единичной дисперсии перед кластеризацией. Количество кластеров определялось из предварительно проведенного иерархического анализа на случайно отобранных выборках (с небольшим количеством случаев). В последующем, учитывая большое количество случаев в нашей выборке и гипотезу о 3 фенотипах, в соответствии с алгоритмом Hartigan J.A., Wong M.A. применялся кластерный анализ методом k -средних (K-Means Cluster Analysis).

Для описательной статистики между группами для категориальных переменных использовали χ^2 . Для количественных переменных при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки межгрупповых различий использовался непараметрический метод Kruskal-Wallis test. Гипотеза о нормальном распределении показателей проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова при $n > 50$, критерия Шапиро-Уилка — для $n < 50$. Для анализа времени развития диабетических осложнений использовали анализ Каплана-Мейера. Для оценки связи между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации использовали регрессию Кокса (относительный риск (OR) (95% доверительный интервал (ДИ))). Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Для статистической обработки использован пакет статистики SPSS 13.0.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №52, от 19.03.2013). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании возраст участников варьировал от 44 до 70 лет. На основании характеристик кластеров пациенты были отнесены к 3 кластерам: кластер 1 с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью — 455 больных (21,4%), кластер 2 со сниженной функцией β -клеток и умеренной

инсулинорезистентностью являлся самым многочисленным — 1658 больных (77,8%) и кластер 3 с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью встречался лишь у 18 больных СД2 (0,8%). Общая характеристика популяции и клинические данные обследованных больных СД2 представлены в таблице 1.

Кластер 1 был представлен 455 пациентами с сохраненной функцией β -клеток (НОМА-В $82,97 \pm 23,28\%$), умеренной инсулинорезистентностью (НОМА-IR $5,57 \pm 4,72$), уровнем С-пептида $1248,22 \pm 649,21$ пмоль/л, HbA_{1c} $8,51 \pm 2,02\%$, возрастом на момент постановки диагноза $52,14 \pm 7,92$ года и ИМТ $35,26 \pm 6,47$ кг/м². Данный кластер отличался более высоким уровнем диастолического артериального давления (АД), по остальным параметрам имел промежуточные значения между кластерами 2 и 3 (табл. 1).

Кластер 2, самый многочисленный, состоял из 1658 пациентов со сниженной функцией β -клеток (НОМА-В $21,71 \pm 12,51\%$), наименьшими показателями инсулинорезистентности (НОМА-IR $3,50 \pm 2,48$) и уровня С-пептида — $693,93 \pm 427,26$ пмоль/л, но более высоким HbA_{1c} — $8,69 \pm 2,15\%$, возрастом на момент постановки диагноза

$52,33 \pm 7,97$ года и более низким ИМТ — $33,82 \pm 6,48$ кг/м². Кластер 2 достоверно отличался более старшим возрастом на момент обследования — $58,91 \pm 6,88$ года, большей длительностью диабета — $6,60 \pm 5,74$ года, самыми высокими показателями глюкозы натощак — $8,5 \pm 2,82$ ммоль/л и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) — $75,40 \pm 17,11$ мл/мин/1,73 м², а уровень микроальбуминурии (МАУ) в данном кластере был самым высоким — $37,32 \pm 100,07$ мг/л, однако данные различия были недостоверны (табл. 1). Частота макро- и микрососудистых осложнений в кластере 2 оказалась сопоставима с кластером 1 (табл. 2).

Кластер 3 представлен всего 18 пациентами с повышенной функцией β -клеток (НОМА-В $228,53 \pm 63,32\%$), выраженной инсулинорезистентностью (НОМА-IR $6,92 \pm 4,77$), уровнем С-пептида $1510,78 \pm 549,32$ пмоль/л, более низким HbA_{1c} ($7,63 \pm 2,23\%$), старшим возрастом на момент постановки диагноза ($53,82 \pm 6,17$ года) и более высоким ИМТ ($36,61 \pm 7,54$ кг/м²), при этом особенностями данного кластера являлись достоверно более молодой возраст на момент обследования ($57,83 \pm 5,09$ года), в среднем на 2 года меньшая длительность диабета

Таблица 1. Характеристика больных СД2 выделенных кластеров

Параметр	(кластер 1)	(кластер 2)	(кластер 3)	P
N	455	1658	18	
Мужчины, n (%)	138 (21,1)	350 (21,1)	4 (22,2)	<0,001*
Женщины, n (%)	317 (78,9)	1308 (78,9)	14 (77,8)	
Возраст, лет	$57,87 \pm 7,15$	$58,91 \pm 6,88$	$57,83 \pm 5,09$	0,016*
Длительность СД, лет	$5,85 \pm 5,39$	$6,60 \pm 5,74$	$4,0 \pm 3,53$	0,008*
Возраст дебюта СД2, лет	$52,14 \pm 7,92$	$52,33 \pm 7,97$	$53,83 \pm 6,17$	0,645
ИМТ, кг/м ²	$35,26 \pm 6,47$	$33,82 \pm 6,48$	$36,61 \pm 7,54$	<0,001*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$8,04 \pm 2,71$	$8,50 \pm 2,82$	$6,56 \pm 2,21$	<0,001*
САД, мм рт. ст.	$149,52 \pm 21,92$	$149,00 \pm 21,18$	$139,17 \pm 14,27$	0,129
ДАД, мм рт. ст.	$91,70 \pm 12,13$	$90,15 \pm 11,77$	$85,56 \pm 10,27$	0,010*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	$73,41 \pm 16,23$	$75,40 \pm 17,10$	$70,14 \pm 13,68$	0,040*
Мочевая кислота, мкмоль/л	$298,57 \pm 78,81$	$300,02 \pm 80,68$	$282,21 \pm 71,36$	0,617
МАУ, мг/л	$30,67 \pm 72,33$	$37,32 \pm 100,07$	$28,64 \pm 63,07$	0,393
С-пептид, нмоль/л	$1248,22 \pm 649,21$	$693,93 \pm 427,26$	$1510,78 \pm 549,32$	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	$5,82 \pm 1,37$	$5,89 \pm 1,64$	$6,01 \pm 1,42$	0,674
Триглицериды, ммоль/л	$2,21 \pm 1,77$	$2,28 \pm 1,79$	$1,83 \pm 1,07$	0,424
ЛПВП, ммоль/л	$1,18 \pm 0,34$	$1,19 \pm 0,35$	$1,20 \pm 0,38$	0,839
ЛПНП, ммоль/л	$3,24 \pm 0,92$	$3,24 \pm 1,00$	$3,56 \pm 0,95$	0,383
АЛТ, ЕД/л	$24,96 \pm 20,83$	$24,73 \pm 20,41$	$25,67 \pm 19,97$	0,962
АСТ, ЕД/л	$23,20 \pm 13,51$	$22,98 \pm 15,26$	$23,03 \pm 12,87$	0,963
Индекс фиброза печени AAR	$3,63 \pm 1,02$	$3,57 \pm 0,93$	$3,74 \pm 1,05$	0,418
НОМА-IR	$5,57 \pm 4,72$	$3,50 \pm 2,48$	$6,92 \pm 4,77$	<0,001*
НОМА-В	$82,97 \pm 23,28$	$21,71 \pm 12,51$	$228,53 \pm 63,32$	<0,001*
HbA_{1c}	$8,51 \pm 2,02$	$8,69 \pm 2,15$	$7,63 \pm 2,23$	0,034*

Примечание: СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, МАУ — микроальбуминурия, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, индекс фиброза печени AAR (aspartataminotransferase to alanine aminotransferase ratio) — соотношение АСТ/АЛТ.

*Статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

Таблица 2. Частота осложнений и время до их развития у больных сахарным диабетом 2 типа выделенных кластеров

Параметр	(кластер 1)	(кластер 2)	(кластер 3)	P
N	455	1658	18	
Нейропатия, n (%)	202 (44,4)	798 (48,1)	11 (61,1)	0,187
Общий балл по шкале НДС, ед.	6,02±5,93	5,80±5,86	6,50±4,99	0,706
Время до развития нейропатии, лет	5,83±5,19	6,57±5,85	4,09±2,91	0,177
Нефропатия (ХБП), n (%)	155 (34,1)	526 (31,7)	5 (27,8)	0,589
Время до развития нефропатии, лет	6,08±5,52	6,67±5,85	2,40±1,14	0,077
Ретинопатия, n (%)	139 (30,5)	482 (29,1)	10 (55,6)	0,044*
Время до развития ретинопатии, лет	5,43±5,10	6,45±5,50	4,00±3,06	0,037*
ИБС, n (%)	90 (19,8)	328 (19,8)	1 (5,6)	0,319
ИМ, n (%)	32 (7,0)	131 (7,9)	-	0,390
ЦВБ, n (%)	36 (7,9)	104 (6,3)	1 (5,6)	0,452
ХСН, n (%)	82 (18)	363 (21,9)	2 (11,1)	0,117

Примечание: НДС — нейропатический дисфункциональный счет, ХБП — хроническая болезнь почек, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test.

(4,0±3,53 года), более низкий уровень диастолического АД (85,56±10,27 мм рт. ст.) и рСКФ (70,14±13,68 мл/мин/1,73 м²) (табл. 1). Несмотря на малочисленность, наименьшую длительность диабета, лучшие показатели компенсации углеводного обмена и более низкий уровень диастолического АД, кластер 3 (с повышенной функцией β-клеток и выраженной инсулинорезистентностью) отличался наибольшей частотой диабетической ретинопатии (55,6% против 30,5% (при кластере 1) и 29,1% (при кластере 2)) и более ранним ее развитием (в среднем через 4,00±3,6 года по сравнению с кластером 1 — 5,43±5,10 года и кластером 2 — 6,45±5,50 года) (табл. 2).

При анализе времени развития диабетической ретинопатии методом Каплана–Майера также было подтверждено, что при кластере 3 диабетическая ретинопатия развивается быстрее по сравнению с кластерами 1 и 2 ($\chi^2=6,833$; $p=0,033$) (рис. 1).

Была изучена связь между осложнениями диабета и кластерами с учетом гендерной стратификации. Было установлено, что только при кластере 2 со сниженной функцией β-клеток и умеренной инсулинорезистентностью риск развития диабетической нейропатии (ОР (95% ДИ) 0,690 (0,544; 0,875), $p=0,002$) и диабетической нефропатии (ОР (95% ДИ) 0,723 (0,565; 0,926),

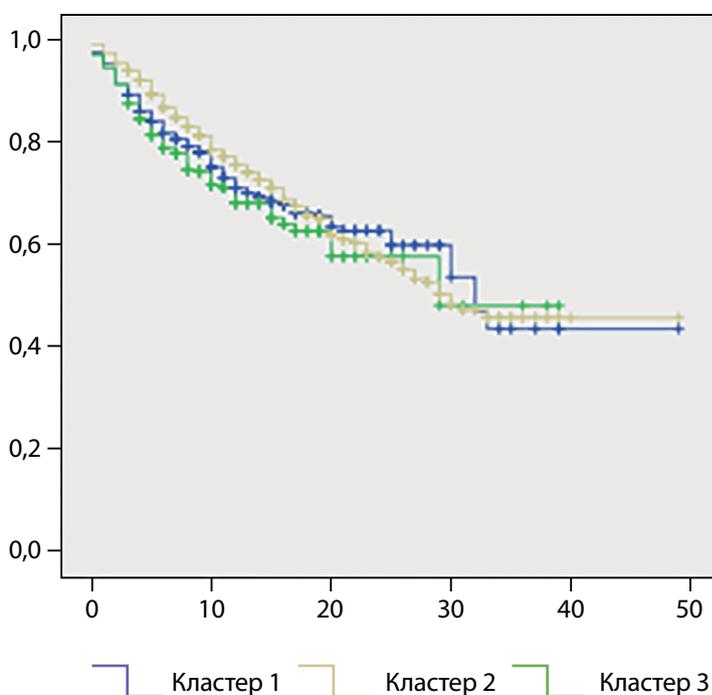


Рисунок 1. Время до развития диабетической ретинопатии при различных кластерах сахарного диабета 2 типа (кривая Каплана–Майера). ось X — время в годах (от момента диагностики СД до момента верификации осложнения), ось Y — доля пациентов без осложнений (1,0 — осложнения нет).

$p=0,010$) был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (табл. 3).

Сахароснижающая терапия была представлена следующими вариантами: монотерапия метформинном (МФ) — у 624 (29,3%) пациентов, монотерапия препаратами сульфонилмочевины (СМ) — у 153 человек (7,2%) и комбинированная терапия МФ+СМ — 1084 (50,1%) больных СД2. При сравнении ответа на сахароснижающую терапию, которую оценивали по достижению целевого уровня HbA_{1c} (менее 7,0%), при различных кластерах СД2 было отмечено, что при кластере 3 (с повышенной функцией β -клеток и выраженной инсулинорезистентностью) достоверно чаще регистрировался хороший ответ на монотерапию СМ (27,8% по сравнению с кластером 1 (с сохраненной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью) — 7,3% и кластером 2 (со сниженной функцией β -клеток и умерен-

ной инсулинорезистентностью) — 5,3% ($p<0,0001$)), а комбинированная терапия МФ и СМ достоверно чаще позволяла достигать целевого HbA_{1c} при кластерах 1 и 2 по сравнению с кластером 3. Достоверных различий частоты использования монотерапии МФ и ее эффективности в различных кластерах СД2 не отмечено ($p=0,217$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Клиническая характеристика обследованных нами больных согласуется с данными других эпидемиологических исследований [11] и отражает в целом популяцию больных СД2, что в определенной степени позволяет экстраполировать полученные нами результаты на целевую популяцию.

Таблица 3. Риск развития осложнений в различных кластерах сахарного диабета 2 типа с учетом пола

Осложнение	Кластер 1		ОР (95% ДИ)	P
	Мужчины (n=138)	Женщины (n=317)		
Нейропатия	58 (42,0)	144 (45,4)	1,148 (0,767; 1,719)	0,503
Нефропатия	49 (35,5)	106 (33,4)	0,912 (0,600; 1,388)	0,669
Ретинопатия	38 (27,5)	101 (31,9)	1,231 (0,791; 1,914)	0,357
ИБС	31 (22,5)	59 (18,6)	0,789 (0,484; 1,288)	0,343
ИМ	9 (6,5)	23 (7,3)	1,121 (0,505; 2,490)	0,778
ЦВБ	12 (8,7)	24 (7,6)	0,860 (0,417; 1,774)	0,683
ХСН	23 (16,7)	59 (18,6)	0,875 (0,515; 1,485)	0,620
Осложнение	Кластер 2		ОР (95% ДИ)	P
	Мужчины (n=350)	Женщины (n=1308)		
Нейропатия	194 (55,4)	604 (46,2)	0,690 (0,544; 0,875)	0,002*
Нефропатия	131 (37,4)	395 (30,2)	0,723 (0,565; 0,926)	0,010*
Ретинопатия	109 (31,1)	373 (28,5)	0,882 (0,683; 1,139)	0,337
ИБС	80 (22,9)	248 (19,0)	0,790 (0,594; 1,050)	0,104
ИМ	33 (9,4)	98 (7,5)	0,778 (0,515; 1,176)	0,233
ЦВБ	24 (6,9)	80 (6,1)	0,885 (0,552; 1,419)	0,612
ХСН	82 (23,4)	281 (21,5)	1,118 (0,845; 1,480)	0,434
Осложнение	Кластер 3		ОР (95% ДИ)	P
	Мужчины (n=4)	Женщины (n=14)		
Нейропатия	3 (75,0)	8 (57,1)	0,444 (0,037; 5,406)	0,518
Нефропатия	2 (50,0)	3 (21,4)	0,273 (0,026; 2,829)	0,261
Ретинопатия	2 (50,0)	8 (57,1)	1,333 (0,144; 12,369)	0,800
ИБС	1 (25,0)	0	-	-
ИМ	0	0	-	-
ЦВБ	1 (25,0)	0	-	-
ХСН	0 (0)	2 (14,3)	-	0,423

Примечание: Регрессионный анализ Кокса. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Сравнение применения препаратов в различных кластерах сахарного диабета

Препарат	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	P
	n=455	n=1658	n=18	
Монотерапия МФ	141 (31,0)	477 (28,8)	6 (33,3)	0,217
хороший ответ	82 (18,0)	288 (17,4)	6 (33,3)	
плохой ответ	59 (13,0)	189 (11,4)	0	
Монотерапия СМ	109 (23,9)	308 (18,6)	6 (33,3)	<0,01
хороший ответ	33 (7,3)	88 (5,3)	5 (27,8)	
плохой ответ	76 (16,7)	220 (13,3)	1 (5,6)	
Комбинированная терапия МФ+СМ	205 (45,1)	873 (52,6)	6 (33,3)	0,006
хороший ответ	58 (12,7)	215 (13,0)	2 (11,1)	
плохой ответ	147 (29,0)	658 (37,6)	4 (22,2)	

*Статистическая значимость различий: непараметрический метод Kruskal–Wallis test. МФ — метформин, СМ — сульфонилмочевина.

Сопоставление с другими публикациями

В проведенном исследовании, включившем больных СД2, проживающих в Новосибирской области, подход, основанный на кластерном анализе, был воспроизводимым, а распределение на кластеры отличалось от шведской и китайской когорты [3, 9], что можно объяснить исключением из нашего анализа пациентов в возрасте старше 70 лет и пациентов на инсулинотерапии. Для возможности применения данного кластерного подхода в клинических условиях исследование включало пациентов не только с недавно диагностированным, но и с длительно существовавшим диабетом, что отличает данную работу от предыдущих исследований, которые охватывали только лиц с недавно диагностированным диабетом [3–6]. Лишь в исследовании китайских авторов, так же как и в нашей работе, были включены пациенты с различной длительностью диабета [9]. Особо следует отметить, что клинические характеристики кластеров в этом исследовании были аналогичны предыдущим исследованиям, с большей долей пациентов в кластере тяжелого инсулинодефицитного диабета (77,8%) и меньшей долей тяжелого инсулинорезистентного диабета (0,8%). Это несоответствие может быть результатом включения большой когорты больных с длительным диабетом, а также этнических особенностей, что объясняет более высокую частоту тяжелого инсулинорезистентного диабета в китайской популяции (21%) [9], кроме того, в отличие от китайских исследователей, которые включили в анализ 40% больных СД2 на инсулинотерапии [9], из данной работы были исключены пациенты, получавшие инсулин.

Самая низкая рСКФ у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью согласуется с результатами других исследований, а возможным объяснением является резистентность к инсулину, которая может привести к задержке воды и натрия, клубочковой гипертензии, гиперfiltrации и гиперурикемии, что может ускорить прогрессирование ХБП [9, 12]. Нами также отмечено, что мужской пол ассоциирован с более высоким риском нефропатии — на 28% и нейропатии — на 31% в кластере со сниженной функцией β -клеток и умеренной инсулинорезистентностью, что соответствует диабету с тяжелым инсулинодефицитом у других авторов. Повышенный риск ХБП у мужчин и более медленное снижение СКФ и лучшая выживаемость пациентов женского пола с ХБП были продемонстрированы в 10-летнем ис-

следовании [13]. В 2017 г. К. Matsushita с соавт., обобщив многочисленные публикации, сообщили, что риск смертности от ХБП у мужчин выше, чем у женщин [14].

Диабетическая ретинопатия встречалась у 30% пациентов с СД [15], в работе китайских авторов чаще регистрировалась в кластере с дефицитом инсулина (32%) и диабетом с умеренной инсулинорезистентностью и ожирением (32%) [9]. Нами выявлена аналогичная частота ретинопатии в кластере с дефицитом инсулина — 29,1% и с умеренной инсулинорезистентностью и ожирением — 30,5%, однако, в отличие от исследования китайских ученых, наибольшая частота диабетической ретинопатии (55,6%) и более раннее ее развитие (в среднем через $4,00 \pm 3,6$ года) нами были отмечены в группе с выраженной инсулинорезистентностью. Многочисленные исследования доказали, что гипергликемия и артериальная гипертензия являются факторами риска ретинопатии за счет усиленного гликозилирования, повышения экспрессии провоспалительных молекул в сетчатке [16]. Согласно литературным данным, ретинопатия часто может предшествовать диабетической нефропатии у пациентов с СД2 [15].

Клиническая значимость результатов

Проведенное исследование показало, что кластерный анализ у пациентов как при недавно выявленном диабете, так и при различной длительности диабета может дать стабильный результат, и подтвердило возможность применения кластерного анализа для выделения фенотипов СД2 в российской популяции. Каждый кластер имел различные клинические характеристики пациентов и частоту диабетических осложнений. Эти результаты имеют потенциальную ценность для последующих исследований и ранней стратификации терапии.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько важных недостатков: умеренный размер выборки, включение пациентов с различной длительностью СД2 и исключение пациентов на инсулинотерапии, что может влиять на размер кластеров, увеличивая количество пациентов в кластере со сниженной функцией β -клеток и уменьшая количество больных в кластере с выраженной инсулинорезистентностью и повышенной функцией β -клеток.

Направления дальнейших исследований

С целью изучения риска и времени развития осложнений и исходов в зависимости от клинического фенотипа СД2 продолжается наблюдение за включенными в исследование пациентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе 5 переменных (HbA_{1c}, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, НОМА-IR, НОМА-В) выделено 3 кластера СД2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию: кластер 1 с сохраненной функцией β-клеток и умеренной инсулинорезистентностью отмечен у 455 больных (21,4%), кластер 2 со сниженной функцией β-клеток и умеренной инсулинорезистентностью — у 1658 больных (77,8%), кластер 3 с повышенной функцией β-клеток и выраженной инсулинорезистентностью — у 18 больных СД2 (0,8%). Кластер 1 с сохраненной функцией β-клеток и умеренной инсулинорезистентностью характеризовался более высоким уровнем диастолического АД; кластер 2 со сниженной функцией β-клеток и наименьшими показателями инсулинорезистентности отличался более старшим возрастом на момент обследования, большей длительностью диабета, самыми высокими показателями глюкозы натощак и рСКФ; кластер 3 с повышенной функцией β-клеток и выраженной инсулинорезистентностью был самым малочисленным, имел наименьшую длительность диабета, лучшие показатели компенсации углеводного обмена, однако

отличался более низкой рСКФ и более высокой частотой диабетической ретинопатии (55,6% против 30,5% (при кластере 1) и 29,1% (при кластере 2)).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 13-04-00520.

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

Участие авторов. Бондарь И.А.: 1 — существенный вклад в концепцию исследования; 2 — в интерпретацию результатов исследования; 3 — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Шабельникова О.Ю.: 1 — существенный вклад в концепцию исследования; 2 — в получение, анализ данных и интерпретацию результатов исследования; 3 — написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность профессиональному математику Лилии Валерьевне Щербаковой, сотруднику Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» за помощь в проведении кластерного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Li L, Cheng W-Y, Glicksberg BS, et al. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med.* 2015;7(311):109119. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9364>
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Safai N, Ali A, Rossing P, Ridderstråle M. Stratification of type 2 diabetes based on routine clinical markers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;141(311):275-283. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.014>
- Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):684-694. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
- Dennis JM, Shields BM, Henley WE, et al. AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):442-451. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
- Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537-1547. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14063>
- Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes.* 2020;69(10):2086-2093. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>
- Xing L, Peng F, Liang Q, et al. Clinical characteristics and risk of diabetic complications in data-driven clusters among type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(9):684-694. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.617628>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24 — №51 — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care (10-th edition). *Diabetes Mellitus.* 2021;24(51):1-235 (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204-221. (In Russ.)). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney disease. *Prim Care.* 2020;47(4):585-595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>
- Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* 2006;69(2):375-382. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000058>
- Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Chronic Kidney disease prognosis consortium. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):718-728. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30183-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30183-3)
- Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001506. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-001506>
- Kajiwara A, Miyagawa H, Saruwatari J, et al. Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a clinic-based retrospective longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):e7-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.043>

Рукопись получена: 14.02.2023. Одобрена к публикации: 17.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesya Y. Shabelnikova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3906-4784>; SPIN-код: 5941-4815; e-mail: oushab@ngs.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор [Irina A. Bondar, MD, PhD, Professor]; адрес: 630091, Россия

г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52 [address: 52 Krasniy prospect, 630091 Novosibirsk, Russian Federation];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4641-3874>; SPIN-код: 6633-8947; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Особенности клинического течения и частоты осложнений в кластерах сахарного диабета 2 типа у пациентов, не получающих инсулинотерапию // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 84-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13259>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondar IA, Shabelnikova OY. Clinical features and complication rates in type 2 diabetes mellitus clusters on five variables: glycated hemoglobin, age at diagnosis, body mass index, HOMA-IR, HOMA-B. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):84-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13259>

СВЯЗЬ МЕЖДУ ИСХОДОМ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗРАСТОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ



© Л.Т. Ералиева^{1,2*}, А.М. Исаева¹

¹Национальный медицинский университет, Алматы, Казахстан

²Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК, Алматы, Казахстан

ОБОСНОВАНИЕ. Несомненная важность этой работы состоит в том, что впервые в Республике Казахстан проводится анализ связи между возрастом и исходом лечения у пациентов с коморбидным диагнозом «туберкулез и сахарный диабет».

ЦЕЛЬ. Выявление корреляции между возрастом пациентов и исходом лечения у пациентов с туберкулезом и сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Кросс-секционное ретроспективное исследование 2125 пациентов с туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом из общего количества (43 807) пациентов, у которых диагностирован туберкулез (2017–2019 гг.). В исследовании проанализированы данные пациентов с коморбидностью из всех регионов Казахстана (данные 14 областей и 3 городов республиканского значения) (2017–2019 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выявлена высокая распространенность заболеваемости туберкулезом с сопутствующим диагнозом сахарного диабета в возрастной категории от 45 до 64 лет. Данную группу составили 1193 больных из 2115 (56,4% от общего количества пациентов с туберкулезом и сахарным диабетом). Средний возраст всех исследуемых пациентов с СД составил $54,7 \pm 13,4$ года. Отмечается положительная корреляция между возрастом и исходом лечения пациентов с туберкулезом. Смертность была выше у представителей возрастной группы старше 45 лет — OR (95% CI) 0,213 (0,019–2,362), $p = 0,0000015$ ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате исследования за 2017–2019 гг. был получен материал, анализ которого позволил заключить, что исход лечения в виде смертности прямо пропорционален возрасту пациента. Т.е. у представителей старших возрастных групп вероятность смертности выше, чем у молодых пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез; сахарный диабет; Казахстан; смертность; исход лечения.

ASSOCIATION BETWEEN TREATMENT OUTCOME AND AGE IN TUBERCULOSIS AND DIABETES PATIENTS: A POPULATION ANALYSIS

© Lyazzat T. Yerallyeva^{1*}, Assiya M. Issayeva²

¹Kazakh National Medical University» named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

²National Scientific Center for Phthisiopulmonology of the Republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

BACKGROUND: The undoubted importance of this work lies in the fact that for the first time in the Republic of Kazakhstan, an analysis is being made of the relationship between age and treatment outcome in patients with a comorbid diagnosis of tuberculosis and diabetes mellitus.

AIM: Identification of the correlation between the age of patients and the outcome of treatment in patients with tuberculosis and diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional retrospective study of 2,125 patients with TB and diabetes mellitus out of a total of 43,807 of all patients diagnosed with TB (2017–2019). The study analyzed the data of patients with comorbidity from all regions of Kazakhstan (data from 14 regions and 3 cities of republican significance) (2017–2019).

RESULTS: A high prevalence of tuberculosis morbidity with a concomitant diagnosis of diabetes mellitus in the age group from 45 to 64 years was revealed. This group consisted of 1193 patients out of 2115 (56.4% of the total number of patients with tuberculosis and diabetes mellitus). The average age of all studied patients with DM was 54.7 ± 13.4 years. There is a positive correlation between age and treatment outcome in TB patients. Mortality was higher in the age group over 45 years old — OR95%CI = 0.213 [0.019–2.362], $p = 0.0000015$ ($p < 0.05$).

CONCLUSION: As a result of the study for 2017–2019, material was obtained, the analysis of which made it possible to conclude that the outcome of treatment in the form of mortality is directly proportional to the patient's age. Those. older age groups are more likely to die than younger patients.

KEYWORDS: tuberculosis; diabetes mellitus; Kazakhstan; mortality; treatment outcome.

ОБОСНОВАНИЕ

Республика Казахстан (РК) является одной из стран Европейского региона ВОЗ, которая определила борьбу с туберкулезом (ТБ) в качестве ключевого приоритета здравоохранения, поскольку Казахстан входит в число 30 стран мира с самым высоким бременем ТБ с множественной лекарственной устойчивостью [1]. Индивидуальные риски, такие как возраст, пол, курение, сахарный диабет (СД), статус вируса иммунодефицита человека, пребывание в местах заключения и статус мигранта, были связаны с ТБ [2]. Также после распада Советского Союза нестабильная экономическая ситуация имела свое влияние на здоровье населения. В период с 2007 по 2016 гг. в Казахстане отмечалось устойчивое снижение частоты распространения ТБ на 6% в год.

Бремя СД растет во всем мире, и на 2020 г., по оценкам Международной федерации диабета (International diabetes federation), около 463 млн человек живут с диабетом, что примерно составляет около 8,9% от общей численности населения мира [3].

Считается, что только в Казахстане число больных диабетом превышает 300 000, и в это число входят только пациенты, которым врачи поставили прямой диагноз. При этом существуют серьезные проблемы из-за нехватки квалифицированных специалистов по диабету, а это означает, что диабет часто лечится на поздних, а не на ранних стадиях заболевания. Эти недостатки привели к увеличению числа больных СД в Казахстане, СД в настоящее время является четвертым по распространенности заболеванием в стране и представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, которая влияет не только на здоровье человека, но и на систему здравоохранения в целом, а также на мировую экономику [4].

Для людей с СД ТБ может считаться одним из важных факторов риска — пациенты с СД имеют в 2,5 раза более высо-

кий риск заболеть ТБ [5–7]. Таким образом, коморбидность повышает процент рецидива и летальных исходов. Данную ситуацию сегодня в мире называют коэпидемией СД и ТБ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа была направлена на выявление корреляции между возрастом и исходом лечения у пациентов с ТБ, имеющих СД как сопутствующее заболевание. Проведен анализ эпидемиологических данных за 3-летний период с 2017 г. по 2019 г. по следующим критериям: распределение по возрастной структуре, полу, месту жительства; локализации туберкулеза: легочный, внелегочный или сочетанный (легочный с внелегочным).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан.

Время исследования. Период с 2017 по 2019 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Популяция: одна.

Критерии включения: подтвержденный ТБ и сопутствующий диагноз СД.

Критерии исключения: отсутствие СД.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование.

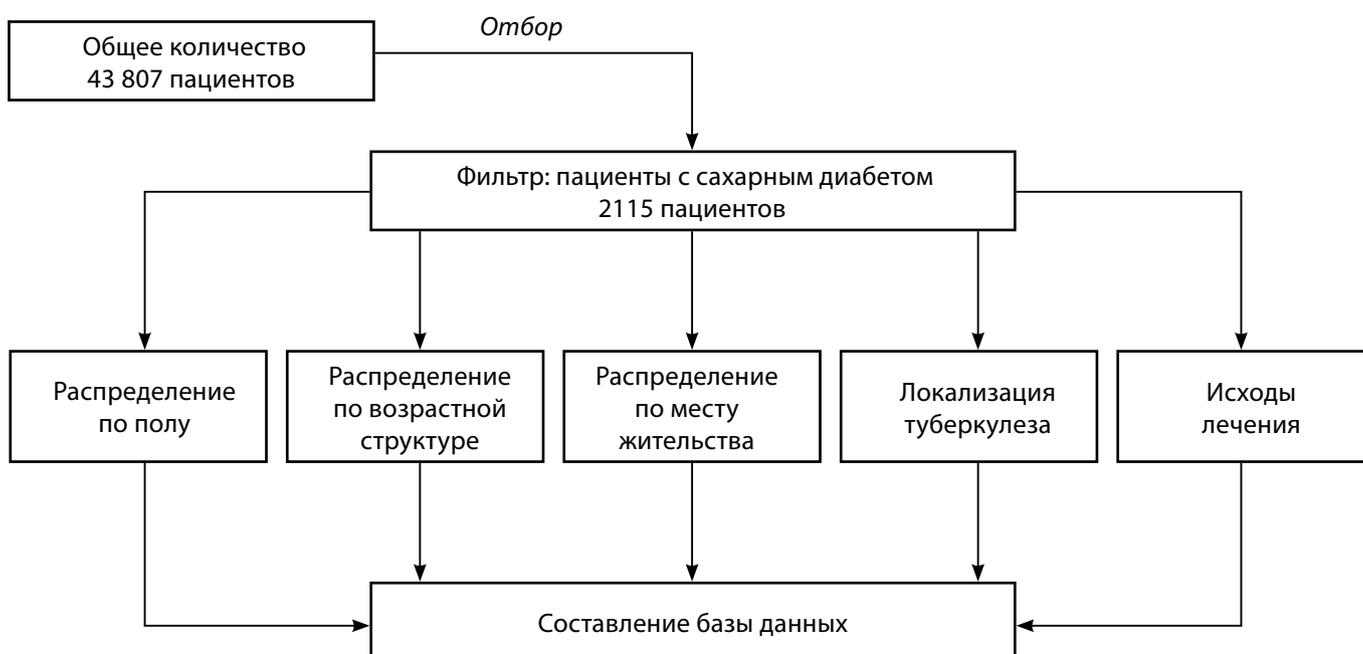


Рисунок 1. Пошаговый метод составления базы данных пациентов с коморбидным диагнозом для дальнейшего использования в статистических программных обеспечениях.

Методы

Использованы ретроспективные данные о пациентах из информационной системы «Национальный регистр больных туберкулезом (НРБТ)» за период с 2017 по 2019 г. Для проведения статистического анализа использовался кросс-секционный метод исследования.

В НРБТ в изучаемые годы состояли под наблюдением 43 807 пациентов с подтвержденным диагнозом ТБ. В базу входят данные из 14 областей и 3 городов республиканского значения. Основным фильтром для отбора было наличие сопутствующего диагноза СД. Всего было отмечено 2115 пациентов с коморбидностью СД и ТБ. Поэтапный метод исследования показан на рисунке 1.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 13.3 и Microsoft Office Excel 2010. Статистическая значимость, корреляция переменных оценивались с помощью критерия Пирсона χ^2 (хи квадрат). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез — $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

1. Официальное наименование этического комитета: Общественное объединение «Ассоциация биоэтики и медицинского права».
2. Заключение. Данное исследование позволит провести общий анализ распространенности сахарного диабета среди больных туберкулезом впервые в Республике Казахстан, что имеет социальную значимость через изучение эпидемиологии. Ретроспективный анализ данных будет запланирован с соблюдением этических принципов проведения данного вида исследования. Этических нарушений не выявлено.
3. Заключение эксперта: рекомендовать исследование к одобрению.
4. Номер протокола: №48 от 22.11.2022 г.
5. Дата его подписания: 22.11.2022 г.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

За три года в РК отмечается снижение заболеваемости ТБ, при этом количество пациентов с СД растет с каждым годом (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемой когорты

Критерии оценки	Год		
	2017	2018	2019
Общее количество пациентов с ТБ	17 700	14 020	14 320
Количество пациентов с СД	708	694	713
Распределение по возрастной структуре			
<14	2	0	1
15–24	15	10	11
25–44	144	132	126
45–64	396	401	396
>65	151	151	179
Распределение по полу			
Мужчины	414	408	424
Женщины	294	286	289
Распределение по месту жительства			
Город	425	411	436
Село	283	283	277
Форма ТБ			
Легочная	684	668	683
Внелегочная	23	22	27
Легочная в сочетании с внелегочной	1	4	3
Исход лечения (когорта 2017–2018 гг.)			
Вылечен	310	218	
Завершение лечения	207	326	
Переведен	57	40	
Неудача лечения	45	33	
Нарушение режима	8	9	
Смерть	81	68	

В 2017 г. было зарегистрировано 17 700 случаев подтвержденного ТБ, из них 4% составляли пациенты с СД, т.е. 708 пациентов. В 2018 г. отмечается снижение заболеваемости ТБ на 21,7%, и количество больных ТБ составило 14 020 человек. Снизилось также количество пациентов с СД и ТБ с 708 до 694. В 2019 г. количество больных ТБ составило 14 320 человек, из них 713 пациентов имели СД (5%).

Результаты проведенного нами анализа позволяют сделать следующие выводы, представляющие интерес для нашего исследования: высокая распространенность заболеваемости ТБ с сопутствующим диагнозом СД встречается в возрастной категории от 45 до 64 лет. К данной категории относятся 1193 больных (56,1% от общего количества). Возрастная категория старше 65 лет составила 22,7%, люди в возрасте от 25 до 44 лет составляли 19,0%. Средний возраст всех исследуемых пациентов с СД составил $54,7 \pm 13,4$ года. Данные по возрастным категориям исследуемых показаны на рисунке 2.

Чаще всего коморбидность СД и ТБ встречалась среди мужчин. В 2017 г. мужчин было 414, а женщин — 294, в следующем, 2018 г.: мужчин — 408, женщин — 286. В 2019 г. аналогичная ситуация сохранялась, мужчин было 424 человека, женщин — 289. Таким образом, мужчин с сочетанным диагнозом ТБ и СД в среднем было на 30,2% выше, чем женщин.

Анализируя данные пациентов, было выявлено, что большее количество заболевших проживали в городе. В 2017 г. пациенты с городским местом жительства опережали по количеству на 31,6% пациентов с сельским местом

жительства (город — 425, село — 283), в 2018 г. была отмечена разница в 30,6% (город — 411, село — 283), а в 2019 г. разница составляла 34,6% (город — 436, село — 277).

В изучаемый период у преобладающего большинства пациентов с СД (95,8–96,6%) отмечалась легочная форма ТБ. У остальных пациентов (3,2–3,8%) диагностировалась внелегочная форма ТБ. Сочетанная форма ТБ, т.е. легочная в сочетании с внелегочной, выявлялась редко: в 2017 г. — 1, в 2018 г. — 4 и в 2019 г. — 3 случая.

Конечным этапом исследования было определение исходов лечения у пациентов с СД и ТБ. Изучаемым периодом были 2017 и 2018 гг.

Анализируя результаты 2017 г., хочется отметить низкую эффективность лечения больных с коморбидностью. Вылеченные составляют 43,7% от общего количества диагностированных, из 708 больных с сочетанным диагнозом ТБ и СД 310 вылечились полностью от ТБ. Лечение завершили 207 больных (29,3%), переведенных пациентов было 57 (8,1%). У 6,3% пациентов, т.е. у 45, зарегистрирована неудача лечения, нарушение режима отмечено у 8 (1,1%), летальный исход зафиксирован у 81 (11,4%) пациента.

В 2018 г. больше было пациентов из категории «завершившие лечение», из 694 пациентов — 326 (47,1%). Вылеченных, по сравнению с прошлым годом, было меньше, они составили лишь 31,4% от общего числа пациентов за 2018 г. (218 пациентов). Переведенных пациентов было 40 (5,8%), неудача лечения отмечалась у 33 (4,7%), нарушение режима — 9 (1,3%) больных. В 2018 г. умерли 68 пациентов (9,8%), что на 1,6% ниже по сравнению с 2017 г.

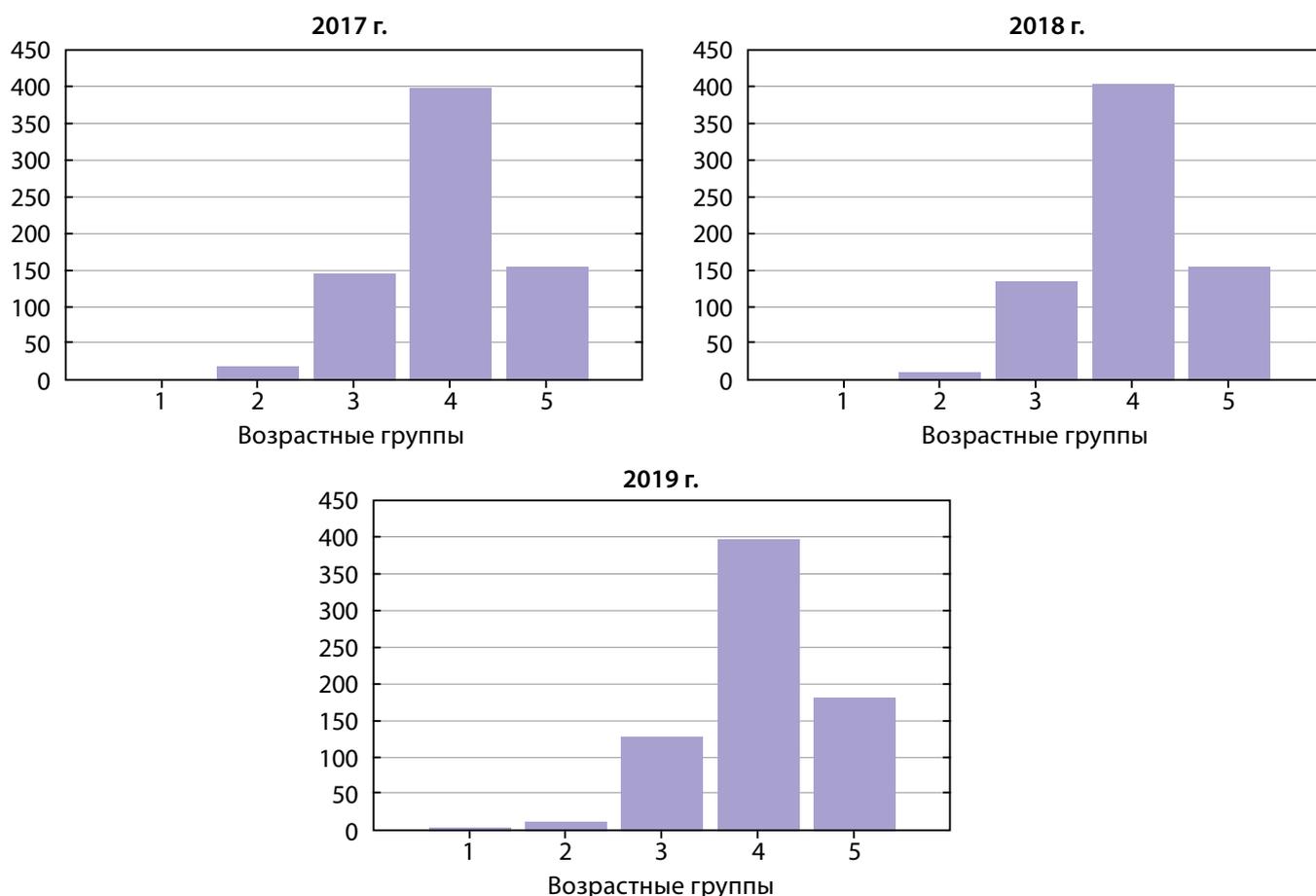


Рисунок 2. Распределение пациентов с туберкулезом и сахарным диабетом по возрастной структуре, категоризированных по годам прохождения лечения (абс. числа).

Расшифровка. Возрастные группы: 1 — возрастная группа до 14 лет; 2 — возрастная группа от 15 до 24 лет; 3 — возрастная группа от 25 до 44 лет; 4 — возрастная группа от 45 до 64 лет; 5 — возрастная группа старше 65 лет.

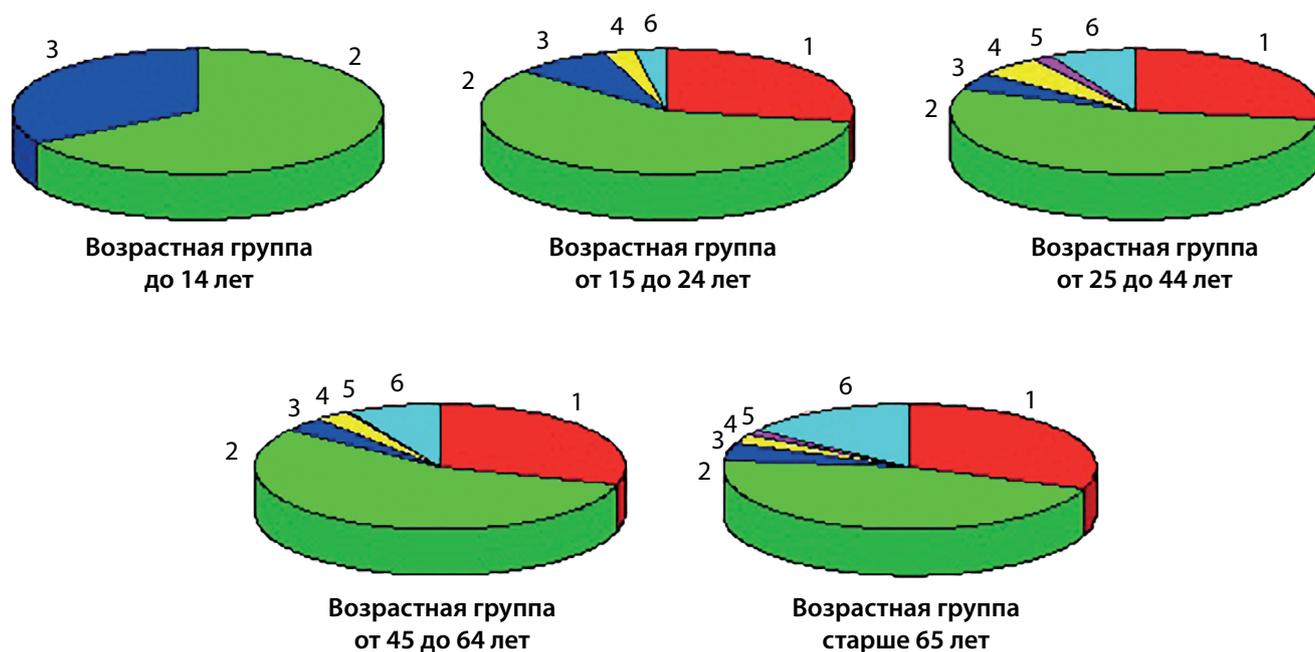


Рисунок 3. Исходы лечения пациентов с СД и ТБ по всем исследуемым возрастным группам (процентные показатели).

Расшифровка. По исходам лечения: 1 — вылечен; 2 — лечение завершено; 3 — переведен; 4 — неудача лечения; 5 — нарушение режима; 6 — смерть.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность СД среди больных ТБ в данном исследовании за 2017–2019 гг. в среднем составила 4,6%, т.е. в 2017 г. — 4%, 2018 г. — 5% и 2019 г. — также 5%.

В систематическом обзоре, опубликованном в 2017 г., сообщается, что общая глобальная медианная распространенность СД среди пациентов с ТБ составляет 16% (IQR 9,0–25,3%) [8, 9]. Самый низкий показатель был выявлен в Республике Бенин — 1,9%, а самый высокий — на Маршалловых островах (остров Эбай), где распространенность оценивалась до 45% [10, 11], вышеуказанные данные за 2014 и 2015 гг.

В азиатских странах общая медианная распространенность СД среди пациентов с ТБ оценивается в 17% (IQR 11,4–25,8%) [12, 13]. Таким образом, можно сделать вывод, что в Казахстане уровень коморбидности СД с ТБ держится на уровне ниже среднего.

Во многих исследованиях также регистрировалась более высокая распространенность СД среди мужчин по сравнению с женщинами [11]. В нашем исследовании мужчин было на 30,3% больше (всего: мужчин — 1246, женщин — 869). Одной из причин этого может быть более высокая частота таких привычек, как курение и употребление алкоголя среди мужчин. Тем не менее многомерный анализ не мог показать значительную связь [11].

Основной целью исследования, как упоминалось выше, было выявление связи между исходом и возрастом лечащихся. Было доказано, что возраст является значительным фактором риска, который также отмечается многими другими исследователями [11–15]. Отмечается положительная корреляция между возрастом и исходом лечения пациентов с ТБ. Смертность была выше у представителей возрастных групп старше 45 лет — OR (95% CI) 0,213 (0,019–2,362), $p = 0,0000015$ ($p < 0,05$). Результаты статистических данных по всем возрастным группам и исходам представлены на рис. 3.

Основной причиной неблагоприятного исхода может являться снижение иммунного статуса, одного из факторов риска как для ТБ, так и для СД. По результатам статистических расчетов сделан вывод, что тип ТБ также может иметь влияние на исход лечения — OR (95% CI) 0,822 (0,404–1,670), $p = 0,00001$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование носило несколько ограничений. Во-первых, наблюдение было относительно коротким, особенно для цикла данных по исследованию распространенности СД среди ТБ, по этой причине общая медиана, возможно, будет некорректна. Мы указываем лишь среднее число за последние 3 года (2017–2019 гг.). Во-вторых, в свидетельстве о смерти была зарегистрирована

Таблица 2. Влияние на исход возраста и типа ТБ у пациентов

Критерии для оценки корреляции с исходом	Исход	
	OR (95% CI)	p-value
Возраст	0,213 [0,019–2,362]	0,0000015
Локализация ТБ	0,822 [0,404–1,670]	0,00001

только одна отмеченная причина — СД, хотя стоит учитывать и другие заболевания, такие как заболевания сердечно-сосудистой системы, острые нарушения мозгового кровообращения и т.д.

При этом проведенная работа имеет и сильную сторону — в РК впервые проведен общий анализ распространенности СД среди больных ТБ.

В результате исследования за 2017–2019 гг. был получен материал, анализ которого позволил заключить, что исход лечения в виде смертности прямо пропорционален возрасту пациента. Т.е. у представителей старших возрастных групп вероятность смертности выше, чем у молодых пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva: 2020 [cited 14.04.2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>
- Davis A, Terlikbayeva A, Aifah A, et al. Risks for tuberculosis in Kazakhstan: implications for prevention. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017;21(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0838>
- International Diabetes Federation. *Diabetes atlas. IDF. 9th*. 2019. [cited 14.04.2020] Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf
- Mukasheva A, Saparkhojayev N, Akanov Z, et al. Forecasting the prevalence of diabetes mellitus using econometric models. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2079-2093. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00684-1>
- Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The TANDEM study. *Clin Infect Dis*. 2019;10(6):2079-2093. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz284>
- Lee MR, Huang YP, Kuo YT, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2017;65(2):356]. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):719-727. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw836>
- Alebel A, Wondemagegn AT, Tesema C, et al. Prevalence of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):254. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3892-8>
- Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175925. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
- Sane Schepisi M, Navarra A, Altet Gomez MN, et al. Burden and characteristics of the comorbidity tuberculosis—diabetes in Europe: TBnet prevalence survey and case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(1):2079-2093. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy337>
- Nasa JN, Brostrom R, Ram S, et al. Screening adult tuberculosis patients for diabetes mellitus in Ebeye, Republic of the Marshall Islands. *Public Health Action*. 2014;4(5):550-552. doi: <https://doi.org/10.5588/pha.13.0079>
- Ade S, Affolabi D, Agodokpessi G, et al. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with tuberculosis in Cotonou, Benin. *Public Health Action*. 2015;5(2):147-149. doi: <https://doi.org/10.5588/pha.14.0110>
- Hoa NB, Phuc PD, Hien NT, et al. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in Hanoi, Vietnam. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):603. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3519-5>
- Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among tuberculosis patients in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia: A Cross Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147621. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147621>
- Ncube RT, Dube SA, Machechera SM, et al. Feasibility and yield of screening for diabetes mellitus among tuberculosis patients in Harare, Zimbabwe. *Public Health Action*. 2019;9(2):72-77. doi: <https://doi.org/10.5588/pha.18.0105>
- Song W, Shao Y, Liu J, et al. Primary drug resistance among tuberculosis patients with diabetes mellitus: a retrospective study among 7223 cases in China. *Infect Drug Resist*. 2019;(12):2397-2407. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S217044>

Рукопись получена: 07.02.2023. Одобрена к публикации: 12.05.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ералиева Ляззат Тасбулатовна**, д.м.н., профессор [Lyazzat T. Yeraliyeva, DMedSc, professor]; адрес: Республика Казахстан, город Алматы, ул. Бекхожина, д. 5, 050010 [address: The Republic of Kazakhstan, Almaty city, Bekkhozhin street, 5, 050010]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0892-166X>; Scopus Author ID: 57809431200; SPIN-код: 1166-3710; e-mail: l.eralieva@mail.ru

Исаева Асия Маратовна, MD [Assiya M. Issayeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-3965>; SPIN-код: 7085-4977; e-mail: issayeva17@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ералиева Л.Т., Исаева А.М. Связь между исходом лечения и возрастом у пациентов с туберкулезом и сахарным диабетом: популяционный анализ // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 93-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13252>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yeraliyeva LT, Issayeva AM. Association between treatment outcome and age in tuberculosis and diabetes patients: a population analysis. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):93-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13252>

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ КРИПТОРХИЗМА



© Е.М. Орешкина*, Н.В. Болотова, Т.Е. Пылаев, А.П. Аверьянов, Н.Ю. Райгородская

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Крипторхизм — частая врожденная патология половой системы, определяемая с частотой 2–3% среди доношенных новорожденных мальчиков. На сегодняшний день выделены гены-кандидаты, участвующие в эмбриональной миграции яичка, однако данных об их роли в развитии крипторхизма недостаточно. Генетические причины крипторхизма удается установить в 5–7% случаев. В обзоре собраны данные о роли инсулиноподобного пептида 3, антимюллерова гормона, гонадотропных гормонов и андрогенов в эмбриональной миграции яичка. Проанализированы результаты оригинальных исследований частоты и характера мутаций гена *INSL3* и его рецептора (RFXP2) при различных вариантах крипторхизма. Представлены данные о значении инсулиноподобного пептида 3 и антимюллерова гормона как маркеров нарушения функции яичек, ассоциированной с развитием крипторхизма. Показаны возможности диагностики врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, ассоциированного с развитием крипторхизма. Анализ результатов современных исследований определяет необходимость гормонального и генетического обследования пациентов с изолированным крипторхизмом для выявления причин его развития и определения тактики ведения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: крипторхизм; эмбриональная миграция яичка; генетические причины крипторхизма; клетки Лейдига и Сертоли; инсулиноподобный пептид 3; антимюллеров гормон; гипогонадотропный гипогонадизм.

HORMONAL AND GENETIC CAUSES OF CRYPTORCHIDISM

© Elena M. Oreshkina*, Nina V. Bolotova, Timofey E. Pylaev, Andrey P. Averyanov, Nadezda Y. Raygorodskaya

Saratov State Medical University named by V.I. Rasumovskiy, Saratov, Russia

Cryptorchidism is the most frequent congenital disorders of the reproductive system, is present in 2–3% of term newborn boys. Genes involved in embryonic testicular migration are known but their role in cryptorchidism development are not investigated enough. Genetical causes of cryptorchidism are identified in 5–7% of patients. The article contains data on the role of insulin-like peptide 3 and its receptor, anti-Müllerian hormone, gonadotropins, and androgens in embryonic testicular migration. *INSL3* and AMH are presented as markers of testicular dysfunction associated with cryptorchidism. Hypogonadotropic hypogonadism is also associated with cryptorchidism and can be diagnosed based on it. Results of modern investigations determine the necessary of hormonal and genetical examination of patients with isolated cryptorchidism to detect causes of cryptorchidism and manage of patients.

KEYWORDS: cryptorchidism; embryonic testicular migration; genetical causes of cryptorchidism; Leydig and Sertoli cells; insulin-like peptide 3; anti-Müllerian hormone; hypogonadotropic hypogonadism.

ВВЕДЕНИЕ

Крипторхизм — частая врожденная патология половой системы, определяемая с частотой 2–3% среди доношенных новорожденных мальчиков. Этиология врожденного крипторхизма гетерогенна. Генетические причины крипторхизма плохо изучены и установлены у очень небольшого числа пациентов. Развитие крипторхизма часто обусловлено эндокринными нарушениями. Крипторхизм может быть проявлением хромосомной патологии и различных моногенных заболеваний. Двусторонний крипторхизм может являться ранним клиническим проявлением врожденного гипогонадотропного гипогонадизма либо отражать нарушение внутриутробного развития самого яичка. Однако в большинстве случаев пациенты с крипторхизмом наблюдаются детскими хирургами, и причины его развития остаются невери-

фицированными. Послеоперационное динамическое наблюдение не является обязательным, вследствие чего недостаточно данных о катамнезе пациентов с крипторхизмом.

Анализ данных современных исследований о генетических причинах и клиническом наблюдении пациентов с крипторхизмом необходим для поиска оптимального подхода к диагностике и наблюдению мальчиков с крипторхизмом.

Процесс внутриутробной миграции яичка реализуется под контролем генетических и гормональных факторов. Трансабдоминальная фаза — этап эмбриональной миграции от места первичной закладки яичка до внутреннего пахового кольца. Пахово-мошоночная фаза включает прохождение яичка через паховый канал, от его внутреннего кольца до дна мошонки [1, 2]. Изучению генетического и гормонального контроля



эмбриональной миграции яичка посвящено большое количество экспериментальных исследований, но клинические исследования о генетических причинах крипторхизма малочисленны и недостаточно информативны.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 3 (INSL3) В ЭМБРИОНАЛЬНОЙ МИГРАЦИИ ЯИЧЕК

В процессе трансабдоминальной миграции яичка ключевую роль играет инсулиноподобный пептид 3 (INSL3). INSL3 секретируется фетальными клетками Лейдига с 10-й по 15-ю неделю внутриутробного развития под действием хорионического гонадотропина [2, 3]. INSL3 отражает степень дифференцировки и функционального состояния эмбриональных клеток Лейдига [4, 5]. Вau K.V. и соавт. выявили положительные корреляции INSL3 с уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона у здоровых мальчиков в возрасте 3 мес и обнаружили снижение концентрации INSL3 при завершении периода мини-пубертата наряду с физиологическим снижением секреции гонадотропинов [4].

Ключевым моментом трансабдоминальной фазы миграции яичка является дифференцировка gubernaculum и закрепление яичка в паховом канале, что происходит под контролем INSL3 и его рецептора RFXP2 [6, 7]. При исследовании образцов пуповинной крови 12 плодов наблюдалась тенденция к увеличению концентрации INSL3 в сыворотке плода с 15 до 20 нед гестации [8]. Пик максимального внутриутробного повышения INSL3 приходился на 15–18 нед гестации, что совпадает с дифференцировкой gubernaculum и окончанием абдоминальной фазы опущения яичек. Авторы предполагают, что увеличение продукции INSL3 после 15-й недели свидетельствует не только об участии данного фактора в трансабдоминальной фазе опущения яичек, но и в пахово-мошоночной, за счет расширения пахового канала.

Гипотеза об участии INSL3 и его рецептора во второй фазе миграции яичек подтверждается в экспериментальном исследовании на животных [9]. У мышей с паховым крипторхизмом и инактивацией рецептора ЛГ введение тестостерона вызывало активацию экспрессии мРНК RFXP2 в gubernaculum, а введение INSL3 активировало дифференцировку ее клеток, что в совокупности способствовало опущению яичек в мошонку. Лечение тестостероном в отсутствие INSL3 не приводило к дифференцировке клеток gubernaculum, а INSL3 значительно усиливал клеточное деление только в присутствии тестостерона. Введение антагониста INSL3 приводило к подавлению сигнального пути RFXP2 и снижало INSL3-индуцированную пролиферацию клеток gubernaculum. Эти данные свидетельствуют о том, что андрогенная регуляция пахово-мошоночного опускания яичка опосредована активацией экспрессии RFXP2 в gubernaculum.

Участие INSL3 во второй фазе миграции яичек изучалось в исследованиях с участием новорожденных [10]. Уровень INSL3 у 43 детей с крипторхизмом был снижен и составил $225,7 \pm 19,3$ нг/л в сравнении с контрольной группой здоровых новорожденных — $271,4 \pm 18,4$ нг/л ($P=0,031$). Концентрации тестостерона не отличались между исследуемой и контрольной группами, $0,47 \pm 0,45$ нмоль/л и $0,41 \pm 0,31$ нмоль/л соответственно ($P=0,7$).

Понимание фундаментальной роли INSL3 в опущении яичек побудило к активному поиску мутаций или полиморфизмов в гене *INSL3* и его рецепторе у пациентов с идиопатическим крипторхизмом. По данным исследований, мутации генов *INSL3* и *RFXP2* (LGR8) в гомозиготном состоянии были выявлены у небольшого числа пациентов с крипторхизмом. В исследовании С. Foresta, А. Ferlin приняли участие 135 взрослых мужчин в возрасте $33,0 \pm 2,8$ года, которые перенесли оперативное лечение по поводу одностороннего ($n=55$) и двустороннего ($n=72$) крипторхизма. Мутации генов *INSL3* и *RFXP2* были найдены у 7,4% пациентов. Нуклеотидные замены L9L, A24G, A60T и L42L были выявлены как у мужчин с крипторхизмом, так и у контрольной группы, которые были расценены как полиморфизмы. Две мутации P93L, одна мутация R102C и три мутации R102H были обнаружены в гетерозиготном состоянии при двустороннем крипторхизме у 5,4% мужчин и при одностороннем крипторхизме у 4,2% пациентов. Эти мутации не были обнаружены в группе контроля, на основании чего авторы предполагают, что они могут быть рассмотрены как патогенные [11].

В исследовании А. Ferlin и соавт. с участием 540 пациентов с различными вариантами крипторхизма было выявлено три полиморфизма: A24G, A60T и V43L. Мутации R102C, R102H, P93L и W69R были обнаружены в гетерозиготном состоянии в 2,2% случаев. Эти нуклеотидные замены не были обнаружены в контрольной группе. У пациентов с мутациями R102H и P93L отмечалась олигозооспермия различной степени выраженности. Пациенты с мутацией W69R страдали бесплодием, у одного из них была выявлена семинома [12].

До недавнего времени миссенс-мутация T222P в гене *RFXP2* (LGR8) считалась наиболее распространенной и вероятной причиной трансабдоминальной задержки яичка. Несколько исследований были посвящены изучению клинической значимости этой замены, однако данные о патогенности T222P оказались противоречивыми. В исследовании С. Foresta, А. Ferlin и соавт. гетерозиготная мутация T222P была выявлена у 1,8% пациентов с двусторонним крипторхизмом и 2,8% мужчин с односторонним крипторхизмом [11]. В исследовании А. Ferlin, М. Simonato и соавт. с участием 87 мужчин мутация T222P была выявлена путем прямого секвенирования гена *RFXP2* у 4,6% пациентов с различными вариантами крипторхизма [13]. Данная мутация также была описана у ребенка с двусторонним крипторхизмом в сочетании с члено-мошоночной гипоспазией и микропенией при кариотипе 46, XY [14]. В исследовании А. Ferlin (2006 г.) среди 303 детей с крипторхизмом мутация T222P была выявлена в 5 случаях, и все они отмечены в группе мальчиков с двусторонним крипторхизмом. Частота данной мутации у детей составила 4,2%. В контрольной группе этой мутации обнаружено не было [15, 16].

Параллельно группа ученых из Италии, Испании и Египта провели скрининг миссенс-мутации T222P гена *RFXP2* у 187 испанских и у 199 итальянских мужчин с различными формами крипторхизма в анамнезе. В испанской когорте вариант T222P присутствовал с одинаковой частотой как у пациентов с крипторхизмом — 1,6%, так и в группе контроля — 1,8%. В группе итальянцев данный вариант встречался значительно чаще у мужчин

с крипторхизмом — 4,5%, чем в контрольной группе — 1,4%. На основании полученных результатов авторы предполагают, что гетерозиготная замена T222P не является патогенным вариантом и обозначают необходимость расширения поиска причин крипторхизма [17]. В генетической базе данных ClinVar мутация присутствует как вариант неопределенной клинической значимости. Остается открытым вопрос, является ли патогенной мутация T222P гена *RFXP2* в гомозиготном состоянии.

Особый интерес с точки зрения клинической значимости мутаций представляют описания семейных случаев крипторхизма. Патогенный вариант *RFXP2* с ауто-сомно-рецессивным типом наследования был описан в семейном случае у четырех мальчиков с изолированным двусторонним крипторхизмом. Было проведено полное секвенирование экзона у четырех мальчиков и их родителей. Геномный анализ выявил гомозиготный миссенс-вариант гена *RFXP2* (с.1496G>A.p.Gly499Glu) у всех пациентов и гетерозиготный вариант у обоих родителей. Других вариантов, которые могли бы являться причиной крипторхизма, обнаружено не было [18].

Таким образом, общая частота встречаемости мутаций *INSL3* и *RFXP2*, по данным клинических исследований, составляет от 2,3 до 9,2%. Наиболее вероятные патогенные варианты мутаций *INSL3* встречаются практически с одинаковой частотой среди пациентов с односторонним и двусторонним крипторхизмом, тогда как мутации *RFXP2* чаще выявлены при двустороннем крипторхизме. В большинстве исследований не описан уровень расположения гонад у исследуемых пациентов, в связи с чем сложно сопоставить выявленные мутации с клиническими вариантами крипторхизма, невозможно оценить распространенность мутаций среди паховых и абдоминальных форм, что требует дальнейшего изучения.

РОЛЬ АМГ В РАЗВИТИИ КРИПТОРХИЗМА

Антимюллеров гормон (АМГ) является еще одним фактором, контролирующим трансабдоминальную фазу миграции яичка. В раннем эмбриональном периоде АМГ секретируется незрелыми клетками Сертоли и не зависит от контроля фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Под воздействием АМГ мюллеровы протоки регрессируют у плода мужского пола на 8–9-й неделе внутриутробного развития, препятствуя развитию матки, маточных труб и проксимальной части влагалища [19]. При мутациях в гене *AMH* и его рецептора у плодов мужского пола развивается синдром персистенции мюллеровых протоков (СПМП), который характеризуется абдоминальным крипторхизмом и наличием производных мюллеровых протоков [20]. Абдоминальная задержка яичка при СПМП возникает в результате механического препятствия. Гонада остается прикрепленной к фаллопиевой трубе, которая препятствует ее опусканию [21]. В экспериментальных исследованиях было показано, что у животных с инактивацией гена рецептора *AMH* отмечается нормальное опущение яичек в мошонку [22]. Авторами были обследованы 11 самцов мышей с гетерозиготными мутациями рецептора *AMH* и 12 мышей с гомозиготными мутациями. Мюллеровы протоки присутствовали у гомозигот, частично присутствовали у гетерозиготных самцов и отсутствовали у контрольной группы живот-

ных. Кремастерная мышца была значительно хуже развита к моменту рождения у гомозиготных животных, чем у гетерозигот ($P<0,01$) и у контрольной группы ($P<0,001$). Несмотря на наблюдаемую разницу в развитии кремастерных мышц, у мышей с мутациями рецептора *AMH* развитие gubernaculum было нормальным и у всех самцов яички были опущены в мошонку. Таким образом, авторы делают вывод, что у людей с синдромом персистирующих мюллеровых протоков крипторхизм развивается в результате механических препятствий для миграции яичка в процессе абдоминальной фазы.

Концентрация сывороточного АМГ также отражает функцию клеток Сертоли. В исследовании F. Tüttelmann и соавт. изучали взаимосвязь сывороточного АМГ с уровнем гонадотропных гормонов и половых стероидов, объемом гонад, концентрацией сперматозоидов у пациентов с олигоспермией, крипторхизмом и у здоровых мужчин в возрасте от 20 до 53 лет. У пациентов с крипторхизмом были выявлены сильные обратные корреляции АМГ с уровнем ФСГ и прямые корреляции АМГ с объемом гонад и концентрацией сперматозоидов в эякуляте, чего не отмечалось в других группах [23]. Корреляций между АМГ и ЛГ или тестостероном не выявлено. Авторы делают вывод, что АМГ можно считать маркером числа, функции и созревания клеток Сертоли именно у пациентов с крипторхизмом. При этом его определение в рутинной клинической практике нецелесообразно, уровень АМГ не отражает степень пролиферации клеток Сертоли у здоровых мужчин в отличие от препубертатных мальчиков [19, 23]. Действительно, уровень АМГ высок у плода, затем его концентрация увеличивается в несколько раз в период мини-пубертата под воздействием ФСГ, что обеспечивает пролиферацию незрелых клеток Сертоли [24].

В исследовании Grinspon R.P. и соавт. описаны изменения уровня АМГ у препубертатных мальчиков с крипторхизмом [25]. Проанализированы результаты исследования АМГ 310 препубертатных мальчиков (Tanner 1 и объем гонад ≤ 3 мл): 186 с двусторонним крипторхизмом и 124 с односторонним крипторхизмом. Уровень АМГ мальчиков с крипторхизмом значимо не отличался от контроля в возрастной группе 1–6 мес, но в группах от 6 мес до 1,9 года и от 2 до 8,9 года был существенно ниже. Концентрация АМГ оказалась ниже 3 перцентиля у 22,6% мальчиков с двусторонним и у 8,1% мальчиков с односторонним крипторхизмом. На основании исследования большой когорты пациентов авторы делают вывод о тестикулярной дисфункции большого числа пациентов с крипторхизмом. Снижение секреции АМГ, главным образом при билатеральном крипторхизме, — результат снижения числа клеток Сертоли в неопущенных яичках и/или нарушения их функции.

РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ОПУЩЕНИИ ЯИЧЕК

Андрогены не играют значимой роли в первой фазе опускания яичек. При нарушениях биосинтеза или действия андрогенов гонады чаще всего преодолевают абдоминальную фазу и определяются по ходу паховых каналов [26, 27]. Основная роль андрогенов — в обеспечении прохождения яичка через паховый канал и закрепление его положения в мошонке. В экспериментальных исследованиях на грызунах было показано, что андрогены влияют

на генитофеморальный нерв (GFN), взаимодействуя с его медиатором CGRP (calcitonin gene-related peptide), которые регулируют пролиферацию и подвижность gubernaculum [28]. В американском исследовании Е.М. Kaftanovskaya и соавт. изучались механизмы передачи сигнала AR (андрогенового рецептора) в gubernaculum в процессе пахово-мошоночной фазы миграции яичка. Исследователи установили, что инактивация AR в клетках gubernaculum у экспериментальных животных приводит к развитию пахового крипторхизма, нарушению развития cremasterной мышцы и инфертильности. При гистологическом исследовании гонад обнаружено аномальное строение семенных канальцев, снижение количества сперматозоидов в результате вакуолизации клеток Сертоли [29]. Авторы сделали вывод, что именно gubernaculum является органом-мишенью для андрогенов в процессе второй фазы миграции яичек, а также подтвердили связь крипторхизма и инфертильности.

Поскольку андрогены играют решающую роль в пахово-мошоночной фазе опущения яичка, многие заболевания и синдромы, связанные с гипогонадизмом или снижением действия андрогенов, могут проявляться крипторхизмом. Мутации в гене *AR* вызывают синдром нечувствительности к андрогенам разной степени, от более тяжелых форм с полным женским фенотипом до частичной нечувствительности с микропенией, гипоспадией и крипторхизмом или самых легких форм с нарушением только сперматогенеза [30].

В некоторых исследованиях изучалась связь между длиной повторов нуклеиновых кислот CAG и GGN в 1 экзоне гена *AR* и крипторхизмом. В метаанализе Q. Wang были выделены группы с односторонним и двусторонним крипторхизмом, и область повторов CAG была значительно длиннее у пациентов с двусторонним крипторхизмом ($p < 0,05$). Также было выявлено, что длина повторов GGN была значительно выше у пациентов с крипторхизмом по сравнению с контрольной группой. Авторы делают выводы, что полиморфизм повторов *AR* CAG и GGN может нарушать функцию *AR* и таким образом влиять на процесс опущения яичек [31]. Количество повторов CAG в гене *AR* также было изучено в недавнем исследовании D.A. Landero-Huerta с участием 62 мексиканских пациентов с изолированным паховым крипторхизмом, двустороннюю форму имели 30/62 мужчин. При анализе длины области CAG у пациентов с крипторхизмом было выявлено $25,03 \pm 2,58$ повтора в сравнении с $22,72 \pm 3,1$ в контрольной группе ($p \leq 0,0001$). Количество повторов CAG в гене *AR* преобладало у пациентов с крипторхизмом и подтверждало влияние полиморфизма гена *AR* на развитие крипторхизма [32].

Андрогензависимая фаза миграции яичка происходит под контролем ЛГ гипофиза плода в период с 27-й по 35-ю недели внутриутробного развития. Отсутствие или снижение концентрации ЛГ в данный период или поражение ЛГ-рецептора способствует развитию крипторхизма [33]. В экспериментальных исследованиях инактивация ЛГ-рецепторов у животных вызывала гипоплазию клеток Лейдига, снижение выработки INSL3 и тестостерона. Гистологическое исследование показало нарушение дифференцировки gubernaculum и cremasterных мышц, что способствовало формированию двусторонней задержки яичка [9].

ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РАЗВИТИИ КРИПТОРХИЗМА

Результаты исследований на животных и небольшие клинические исследования позволили выделить другие потенциальные гены-кандидаты, участвующие в развитии крипторхизма. Есть данные о том, что ген опухоли Вильмса 1 (*WT1*) участвует в дифференцировке gubernaculum и влияет на опущение яичек, а также может регулировать экспрессию гена *AR* [34, 35]. В исследовании с участием экспериментальных животных при иммуногистохимическом анализе была обнаружена выраженная экспрессия *WT1* в клетках Сертоли и gubernaculum. У 40% мышей с делецией гена *WT1* был выявлен левосторонний крипторхизм [35].

Еще одним геном-кандидатом, ассоциированным с развитием крипторхизма, является *HOXA10*. Ген *HOXA10* расположен на 7 хромосоме и играет роль в развитии gubernaculum во внутриутробном периоде [36]. При анализе гена *HOXA10* в группе из 98 пациентов с различными формами крипторхизма была выявлена мутация N27K у мальчика с односторонним крипторхизмом. Данного варианта не было обнаружено в контрольной группе. Авторы предполагают, что мутации в гене *HOXA10* участвуют в патогенезе крипторхизма, но не являются частой причиной [37].

F. Rodriguez и соавт. предположили, что гены *Ras/MARK pathway* участвуют в развитии изолированного крипторхизма. В исследовании приняли участие 59 мальчиков в возрасте 1–15 лет с изолированным крипторхизмом. У 5% мальчиков с односторонним и двусторонним крипторхизмом методом сравнительной геномной гибридизации были обнаружены микродупликации гена *RAF1*. Уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в сыворотке обследованных пациентов соответствовали возрастным нормам, но отмечалось значительное снижение концентрации ингибина В [38]. Участие гена *RAF1* в развитии крипторхизма было показано в исследовании N.O. Hadziselimovic, C. Geyter и соавт. Авторами проанализированы результаты биопсии яичек 18 мальчиков с различными формами изолированного крипторхизма. В биоптатах неопущенных яичек выявлено снижение экспрессии генов рецептора фактора роста фибробластов (*FGFR1*), *SOS1* и *RAF1*. Авторы предполагают, что нарушение экспрессии генов *FGFR1*, *SOS1* и *RAF1* может являться причиной развития крипторхизма [39].

КРИПТОРХИЗМ И ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Двусторонний паховый крипторхизм или крипторхизм в сочетании с микропенией может являться манифестным симптомом врожденного гипогонадотропного гипогонадизма (гипоГТ) [40]. По данным исследований, частота крипторхизма у пациентов с гипоГТ составляет 40–69,6% [41, 42]. При мутациях гена *KAL-1* двусторонний крипторхизм встречается у 67% пациентов, при мутациях гена *FGFR1/KAL-2* — у 20% [43]. При гипоГТ, обусловленном мутацией генов *PROK2* и *PROKR2*, были установлены корреляции между тяжестью мутации и выраженностью клинической картины. При моноаллельных мутациях у пациентов реже встречались крипторхизм

и микропения, отмечались больший объем яичек и более высокие уровни в сыворотке крови ЛГ, ФСГ и тестостерона, чем при биаллельных [27].

В исследовании E.M. Laitinen, J. Tommiska (2011) изучалась роль генов *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *TAC3* или *TACR3*, лежащих в основе гипоГГ, в этиологии изолированного крипторхизма. В исследовании приняли участие 54 пациента с различными формами крипторхизма. Мутаций данных генов у пациентов выявлено не было. Гетерозиготные мутации гена *GNRHR* были выявлены у 2 пациентов с односторонним крипторхизмом, но они также присутствовали у контрольной группы мужчин ($p=0,62$). Авторы делают заключение, что изолированный крипторхизм не связан с патологией генов, лежащих в основе гипоГГ [44].

Патогенетической основой крипторхизма при врожденном гипоГГ является отсутствие внутриутробной и постнатальной выработки собственного ЛГ и тестостерона [45]. Определение уровней гонадотропных и половых гормонов у пациентов с гипоГГ в период мини-пубертата дает возможность ранней диагностики данного состояния и позволяет планировать инициацию пубертата в физиологические сроки, предотвращая возможную задержку полового созревания [46].

МИНИ-ПУБЕРТАТ И КРИПТОРХИЗМ

Ряд исследований посвящен изучению особенностей течения периода мини-пубертата у мальчиков с изолированным крипторхизмом. В исследовании K. Vu и соавт. были включены 62 доношенных новорожденных мальчика с крипторхизмом. Уровень INSL3, тестостерона и гонадотропных гормонов определяли в пуповинной крови сразу после рождения и в сыворотке крови в возрасте 2,5–4,5 мес. Мальчики с крипторхизмом имели сниженный уровень INSL3 пуповинной крови ($p=0,001$) в сравнении со здоровыми детьми. В возрасте 3 мес уровень INSL3 существенно не отличался, однако отмечалось значимое повышение соотношения ЛГ/INSL3 по сравнению с группой контроля ($p=0,036$). Выявленные у здоровых детей значимые положительные корреляции между INSL3 и ЛГ, тестостероном не наблюдались у мальчиков с крипторхизмом, что свидетельствовало о дисфункции клеток Лейдига. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что INSL3, определяемый в период мини-пубертата, может служить маркером наличия функционирующей тестикулярной ткани и имеет клиническое значение при обследовании пациентов с нарушением формирования гонад [4].

В исследовании в Финляндии и Дании с участием 388 финских и 433 датских мальчиков с различными формами крипторхизма в возрасте 2,5–3,5 мес продемонстрированы более высокие уровни ЛГ ($P<0,028$), соотношений ЛГ/тестостерон ($P<0,008$) и ЛГ/свободный тестостерон ($P<0,031$), но одинаковые уровни тестостерона у мальчиков с крипторхизмом по сравнению с контрольной группой. Авторы предполагают, что уровень ЛГ повышается в период мини-пубертата компенсаторно, для поддержания нормального уровня тестостерона, и свидетельствует о нарушении функции клеток Лейдига. При анализе результатов также выявлены повышение концентрации сывороточного ФСГ ($P<0,0001$) и низкие показатели ингибина В ($P<0,015$) у мальчиков с крипторхизмом в период

мини-пубертата. Полученные данные могут свидетельствовать о нарушении функции клеток Сертоли [47]. В отличие от результатов финского и датского исследований, у мальчиков в возрасте от 1 до 6 мес в Нидерландах и США не выявлено существенных различий в уровнях ФСГ, ингибина В или АМГ в сыворотке крови между детьми с крипторхизмом и контрольной группой [48, 49].

Интерпретация вышеизложенных результатов затруднена из-за различий в возрасте при проведении исследований и отсутствия распределения пациентов в зависимости от уровня расположения яичек. В исследовании 2014 г. нами было показано, что пациенты с паховым и абдоминальным крипторхизмом имеют существенные различия клинико-гормональных показателей в период мини-пубертата [50]. В исследовании вошли мальчики в возрасте 1–3 мес с паховым крипторхизмом ($n=32$) и абдоминальной задержкой яичка ($n=10$). Концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови у пациентов с паховым крипторхизмом были выше, чем у здоровых мальчиков. При этом уровни тестостерона и ингибина В практически соответствовали показателям здоровых детей. В группе мальчиков с абдоминальным крипторхизмом выявлено повышение концентрации ЛГ в сочетании со снижением уровня тестостерона у 50%, высокие значения ФСГ с одновременным снижением сывороточной концентрации ингибина В относительно группы контроля — у 80% мальчиков. Таким образом, установлены существенные различия клинико-гормональных показателей мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата в зависимости от уровня расположения яичка.

ЛЕЧЕНИЕ КРИПТОРХИЗМА

Лечение пациентов с крипторхизмом на сегодняшний день остается нерешенной проблемой. По рекомендациям Европейской ассоциации урологов, лечение крипторхизма следует начинать в возрасте 6–12 мес, не позднее 18 мес [51]. Это связано с результатами ряда исследований. При гистологическом исследовании паховых тестикул было выявлено прогрессирующее уменьшение количества герминативных клеток у детей старше 1–2 лет [52]. В исследовании C. Kollin, J.B. Stukenborg при гистологии 213 абдоминальных и паховых яичек количество герминативных клеток и клеток Сертоли, а также объем яичка в возрасте 9 мес были значительно больше, чем в 3 года. Объем яичка коррелировал с количеством герминативных клеток и клеток Сертоли в любом возрасте. Авторы делают следующие выводы: чем дольше яички находятся во внутрибрюшном положении, тем меньшее количество герминативных клеток сохраняется. Дооперационное положение яичек имеет меньшее значение, если операция выполняется в ранние сроки [53].

Предпочтительным методом лечения крипторхизма на сегодняшний день является орхиопексия. По рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов, не рекомендуется гормональное лечение для опущения яичек у пациентов с крипторхизмом, что связано с низкой эффективностью гормональной терапии и отсутствием долгосрочных результатов исследований [51, 54]. По результатам исследований, направленных на сравнение хирургической и гормональной тактики лечения, орхиопексия была успешна у 95% пациентов. При терапии

хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) и Гн-РГ опущение яичек в мошонку отмечалось только в 15% случаев [55, 56]. В недавнем метаанализе Y. Wei, Y. Wang 2018 г. по результатам семи рандомизированных контролируемых исследований оценивалась эффективность лечения ХГЧ по сравнению с Гн-РГ и плацебо. Анализ этих исследований показал, что лечение ХГЧ эффективно не больше, чем плацебо, и не было никаких существенных различий в эффективности лечения ХГЧ по сравнению с лечением Гн-РГ при двустороннем ($P=0,76$) и при одностороннем крипторхизме ($P=0,61$) [57].

Некоторые исследования продемонстрировали пагубные последствия для жизнеспособности герминативных клеток яичка при использовании ХГЧ-терапии, нарушение сперматогенеза и уменьшение объема тестикул, на основании чего авторы сделали вывод о выборе орхиопексии как предпочтительного метода лечения при идиопатическом крипторхизме [51, 54, 58].

Таким образом, многочисленные исследования показали неэффективность гормональной терапии с целью опущения яичек при крипторхизме. Исключение составляют случаи, когда крипторхизм является одним из проявлений гипогонадотропного гипогонадизма.

C. Bouvattier и соавт. подчеркивают целесообразность терапии гонадотропинами у пациентов с крипторхизмом при врожденном гипоГГ для снижения необходимости хирургического лечения и нормализации уровня тестостерона, АМГ, ингибина В. Гормональное лечение крипторхизма у мальчиков с гипоГГ возможно в первые месяцы жизни — в период мини-пубертата [42].

В исследовании D.T. Papadimitriou, D. Chrysis был описан положительный эффект терапии гонадотропинами у 10 новорожденных мальчиков с гипоГГ в возрасте 3,5 мес (1,9–7,8). У всех пациентов отмечались двусторонний крипторхизм и микропенис ≤ 2 см. В ходе лечения длина полового члена увеличилась с медианы 2,0 до 3,8 см, со значительным повышением сывороточных уровней тестостерона, ингибина В и АМГ. В ходе терапии оба яичка опустились в мошонку у 8 пациентов. У 2 пациентов одно из яичек поднялось в паховый канал, в связи с чем было проведено хирургическое лечение до 1 года [59]. Терапия комбинацией препаратов рФСГ и тестостерона не оказала подобного эффекта на опущение яичек. Всем детям была проведена двусторонняя орхиопексия в возрасте $2,0 \pm 0,7$ года. D.S. Swee, R. Quinton на основании вышеописанных результатов было высказано предположение о том, что экзогенная терапия тестостероном, в отличие от терапии рЛГ у детей с гипоГГ, не способна приводить

к необходимой концентрации инстратецикулярных андрогенов и уровня INSL3, что необходимо для опущения и закрепления яичек в мошонке [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показал сложные и разнообразные патофизиологические механизмы тестикулярной ретенции. Генетические причины крипторхизма мало изучены, что связано с многообразием этиологических факторов. Нами проанализированы результаты нескольких когортных исследований, направленных на верификацию причин крипторхизма, по результатам которых выявить генетические поломки, влияющие на процесс внутриутробной миграции яичка, удавалось в 5–7% случаев. В большинстве случаев результаты этих исследований были получены на разнородных когортах пациентов, включающих односторонние и двусторонние формы, паховую и абдоминальную задержку, что создавало сложности в оценке результатов.

До настоящего времени нет четкого алгоритма ведения пациентов с различными формами крипторхизма, подразумевающего междисциплинарный подход и включение эндокринологического обследования в программу наблюдения мальчиков с крипторхизмом. Это определяет необходимость дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта Перспективного научного исследования «Ранняя молекулярная верификация патологии полового развития в период мини-пубертата» Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

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

Участие авторов. Орешкина Е.М. — поиск и анализ литературы, написание основного текста статьи; Болотова Н.В. — поиск и анализ литературы, написание актуальности и заключения, редактирование текста статьи; Пылаев Т.Е. — поиск и анализ литературы, редактирование текста статьи; Аверьянов А.П. — поиск и анализ литературы, редактирование текста статьи; Райгородская Н.Ю. — поиск и анализ литературы, планирование и дизайн статьи, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hutson JM, Southwell BR, Li R, et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocrine Reviews*. 2013;34(5):725–752. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1089>
- Ivell R. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):175–181. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gag025>
- Feng S, Bogatcheva NV, Truong A, et al. Developmental expression and gene regulation of insulin-like 3 receptor rxfp2 in mouse male reproductive organs. *Biol Reprod*. 2007;77(4):671–680. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.060442>
- Bay K, Virtanen HE, Hartung S, et al. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: Effects of age, postnatal hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):4020–4027. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0974>
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008;29(5):560–580. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2007-0042>
- Bogatcheva NV, Truong A, Feng S, et al. GREAT/LGR8 Is the Only Receptor for Insulin-Like 3 Peptide. *Mol Endocrinol*. 2003;17(12):2639–2646. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2003-0096>
- Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, et al. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum Mol Genet*. 2002;11(19):2309–2318. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/11.19.2309>

8. Harrison SM, Bush NC, Wang Y, et al. Insulin-Like Peptide 3 (INSL3) serum concentration during human male fetal life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(12):2639-2646. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00596>
9. Yuan FP, Li X, Lin J, et al. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH receptor knockout mice. *Reproduction*. 2010;139(4):759-769. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-09-0518>
10. Fenichel P, Lahlou N, Coquillard P, et al. Cord blood Insulin-like peptide 3 (INSL3) but not testosterone is reduced in idiopathic cryptorchidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(2):242-247. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12500>
11. Foresta C, Ferlin A. Role of INSL3 and LGR8 in cryptorchidism and testicular functions. *Reprod Biomed Online*. 2004;9(3):294-298. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62144-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62144-X)
12. Ferlin A, Bogatcheva NV, Gianesello L, et al. Insulinlike factor 3 gene mutations in testicular dysgenesis syndrome: clinical and functional characterization. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(6):401-406. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gal043>
13. Ferlin A, Simonato M, Bartoloni L, et al. The INSL3-LGR8/GREAT ligand-receptor pair in human cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4273-4279. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030359>
14. Tenenbaum-Rakover Y, Admoni O, Elias-Assad G, et al. The evolving role of whole-exome sequencing in the management of disorders of sex development. *Endocr Connect*. 2021;10(6):620-629. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0019>
15. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, et al. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA*. 2008;300(19):2271-2276. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.668>
16. Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, et al. Mutations in INSL3 and RXFP2 genes in cryptorchid boys. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160(1):213-214. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03784.x>
17. Nuti F, Marinari E, Erdei E, et al. The leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 8 gene T222P mutation does not cause cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):1072-1076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1993>
18. Ayers K, Kumar R, Robevska G, et al. Familial bilateral cryptorchidism is caused by recessive variants in RXFP2. *J Med Genet*. 2019;56(11):727-733. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106203>
19. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in physiology and pathology of male gonads. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/128907>
20. Appasamy M, Muttukrishna S, Pizzey A, et al. Relationship between male reproductive hormones, sperm DNA damage and markers of oxidative stress in infertility. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(2):159-165. doi: [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60783-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60783-3)
21. Hutson JM, Lopez-Marambio FA. The possible role of AMH in shortening the gubernacular cord in testicular descent: A reappraisal of the evidence. *J Pediatr Surg*. 2017;52(10):1656-1660. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.05.021>
22. Bartlett JE, Lee SMY, Mishina Y, et al. Gubernacular development in Müllerian inhibiting substance receptor-deficient mice. *BJU Int*. 2002;89(1):113-118. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.00783.x>
23. Tüttelmann F, Dykstra N, Themmen APN, et al. Anti-Müllerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1812-1819. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.118>
24. Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S, et al. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-Müllerian hormone repression during early human testis development. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1818-1825. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1909>
25. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, Rey RA. Anti-Müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(1):182. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00182>
26. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? *BJU Int*. 2005;96(3):401-403. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05639.x>
27. Sarfti J, Dode C, Young J. Kallmann syndrome caused by mutations in the PROK2 and PROKR2 genes: Pathophysiology and genotype-phenotype correlations. *Front Horm Res*. 2010;39(1):121-132. doi: <https://doi.org/10.1159/000312698>
28. Barthold JS, Ivell R. A neuro-hormonal systems approach to understanding the complexity of cryptorchidism susceptibility. *Front Endocrinol*. 2018;9(401):1-7. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00401>
29. Kaftanovskaya EM, Huang Z, Barbara AM, et al. Cryptorchidism in mice with an androgen receptor ablation in gubernaculum testis. *Mol Endocrinol*. 2012;26(4):598-607. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2011-1283>
30. Hughes IA, Davies JD, Bunch TL, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380(9851):1419-1428. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60071-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60071-3)
31. Wang Q, Ge X, Wang H-X, Shi Q-M, et al. Association of androgen receptor gene CAG and GGN repeat polymorphism with cryptorchidism: A meta-analysis. *Andrologia*. 2018;50(3):e12909. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12909>
32. Landero-Huerta DA, Viguera-Villaseñor RM, Taja-Chayeb L, et al. Analysis of the CAG tract length in the androgen receptor gene in Mexican patients with nonsyndromic cryptorchidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(7):843-849. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0378>
33. Svechnikov K, Landreh L, Weisser J, et al. Origin, development and regulation of human leydig cells. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):93-101. doi: <https://doi.org/10.1159/000277141>
34. Köhler B, Delezoide A-L, Boizet-Bonhoure B, et al. Coexpression of Wilms' tumor suppressor 1 (WT1) and androgen receptor (AR) in the genital tract of human male embryos and regulation of AR promoter activity by WT1. *J Mol Endocrinol*. 2007;38(5):547-554. doi: <https://doi.org/10.1677/JME-06-0020>
35. Kaftanovskaya EM, Neukirchner G, Huff V, Agoulnik AI. Left-sided cryptorchidism in mice with Wilms tumour 1 gene deletion in gubernaculum testis. *Pathology*. 2013;230(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4161>
36. Chavez-Saldana M, Viguera-Villaseñor RM, Yokoyama-Rebollar E, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with nonsyndromic cryptorchidism in Mexican patients. *Andrologia*. 2018;50(1):10. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12788>
37. Cheng Z, Wang M, Xu C, et al. Mutational analysis of HOXA10 gene in Chinese patients with cryptorchidism. *Andrologia*. 2017;49(1):e12592. doi: <https://doi.org/10.1111/and.12592>
38. Rodriguez F, Vallejos C, Giraudo F, et al. Copy number variants of Ras/MAPK pathway genes in patients with isolated cryptorchidism. *Andrology*. 2017;5(5):923-930. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12390>
39. Hadziselimovic NO, de Geyter C, Demougin P, et al. Decreased expression of *FGFR1*, *SOS1*, *RAF1* genes in cryptorchidism. *Urol Int*. 2010;84(3):353-361. doi: <https://doi.org/10.1159/000288242>
40. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, et al. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(3):172-182. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.164>
41. Vizeux A, Hilfiger A, Bouligand J, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism during childhood: presentation and genetic analyses in 46 boys. *PLoS One*. 2013;8(10):e77827. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077827>
42. Montenegro LR, Silveira LFG, Tusset C, et al. Combined use of multiplex ligation-dependent probe amplification and automatic sequencing for identification of KAL1 defects in patients with Kallmann syndrome. *Fertil Steril*. 2013;100(3):854-859. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.045>
43. Salenave S, Chanson P, Bry H, et al. Kallmann's syndrome: A comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):758-763. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1168>
44. Laitinen E-M, Tommiska J, Virtanen HE, et al. Isolated cryptorchidism: No evidence for involvement of genes underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;341(1-2):35-38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.015>
45. Renault CH, Aksglaede L, Wajdemann D, et al. Minipuberty of human infancy – A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(2):84-91. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2040094.047>
46. Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of hypothalamus-pituitary gonadal axis and minipuberty: An ongoing debate? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;(11):187. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00187>

47. Suomi A-M, Main KM, Kaleva M, et al. Hormonal changes in 3-month-old cryptorchid boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):953-958. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2318>
48. Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A, et al. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl.* 2009;32(5):453-461. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00877.x>
49. Barthold JS, Manson J, Regan V, et al. Reproductive hormone levels in infants with cryptorchidism during postnatal activation of the pituitary-testicular axis. *J Urol.* 2004;172(4P2):1736-1741. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138523.24337.be>
50. Райгородская Н.Ю., Болотова Н.В., Морозов Д.А., Захарова Н.Б. Состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата // *Проблемы эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 4-7. [Raigorodskaya NYu, Bolotova NV, Morozov DA, Zakharova NB. The state of the testis in the boys presenting with cryptorchidism during the mini-pubertal period. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):4-7. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20146024-7>
51. Radmayr C, Bogaert G, Burgu B, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. *Paediatric Urology.* 2022;15-18. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Paediatric-Urology-2022.pdf>
52. Park KH, Lee JH, Han JJ, et al. Histological evidences suggest recommending orchiopexy within the first year of life for children with unilateral inguinal cryptorchid testis. *Int J Urol.* 2007;14(7):616-621. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01788.x>
53. Kollin C, Stukenborg JB, Nurmio M, et al. Boys with undescended testes: Endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4588-4595. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2325>
54. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.005>
55. Henna M, Del Nero RM, Zugaia S, Sampaio C, et al. Hormonal cryptorchidism therapy: systematic review with metaanalysis of randomized clinical trials. *Pediatr Surg Int.* 2004;20(5):337-345. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-004-1198-3>
56. Ong C, Hasthorpe S, Hutson JM. Germ cell development in the descended and cryptorchid testis and the effects of hormonal manipulation. *Pediatr Surg Int.* 2005;21(4):240-254. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-005-1382-0>
57. Wei Y, Wang Y, Tang X, et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(8):900-906. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.13920>
58. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2341-2346. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119773>
59. Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, et al. Replacement of male mini-puberty. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1275-1282. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00083>
60. Swee DS, Quinton R. Current concepts surrounding neonatal hormone therapy for boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022;17(1):47-61. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2023008>

Рукопись получена: 31.01.2023. Одобрена к публикации: 28.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Орешкина Елена Максимовна [Elena M. Oreshkina]**; адрес: Россия, 410012, Саратов, ул. Большая казачья, д. 112 [address: 112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9006-6999>; SPIN-код: 3180-0531; e-mail: elen.oreshkina@mail.ru

Болотова Нина Викторовна, д.м.н., профессор [Nina V. Bolotova, MD, PhD, Professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8148-526X>; SPIN-код: 5061-1600; e-mail: kafedranv@mail.ru

Пылаев Тимофей Евгеньевич, к.б.н. [Timofey E. Pylaev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-3333>; SPIN-код: 181082; e-mail: pylaev.te@staff.sgm.ru

Аверьянов Андрей Петрович, д.м.н., профессор [Andrey P. Averyanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0341-3199>; SPIN-код: 1940-8093; e-mail: andaveryanov@mail.ru

Райгородская Надежда Юрьевна, д.м.н., доцент [Nadezda Y. Raygorodskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0361-5329>; SPIN-код: 4227-4358; e-mail: nraygorodskaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Орешкина Е.М., Болотова Н.В., Пылаев Т.Е., Аверьянов А.П., Райгородская Н.Ю. Гормональные и генетические причины развития изолированного крипторхизма // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 99-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13242>

TO CITE THIS ARTICLE:

Oreshkina EM, Bolotova NV, Pylaev TE, Averyanov AP, Raygorodskaya NY. Hormonal and genetic causes of isolated cryptorchidism. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(5):99-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13242>

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Ю.С. Абсатарова¹, Ю.С. Евсеева^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одна из самых актуальных проблем в эндокринной гинекологии. Основными признаками заболевания являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозное строение яичников по данным ультразвукового исследования. Женщины с СПЯ находятся в группе риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия. В связи с чем непрерывно изучаются патогенетические механизмы возникновения этого синдрома и ведется поиск новых способов лечения. СПЯ характеризуется широким спектром различных нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Основной акцент обзора направлен на обобщение информации об этиологической роли нейропептидов и нейротрансмиттеров, таких как фениксин, галанины, орексины, ГАМК, в патофизиологии СПЯ и о возможности их применения в диагностических и лечебных целях. В последние десятилетия интерес ученых сосредоточен на изучении KNDy-нейронов, ведь именно синтезируемый ими кисспептин является одним из главных регуляторов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В настоящей статье рассмотрены данные о значении KNDy-нейронов в патогенезе синдрома. Приводятся сведения о воздействии повышенных уровней андрогенов и антимюллера гормона на GnRH-нейроны. Также проанализированы исследования, посвященные функциональным и структурным нарушениям в гипоталамусе при СПЯ. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Преимущественным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2018 по 2023 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1998 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников; гонадотропин-рилизинг-гормон; кисспептин; АМГ; гипоталамус; орексины.

NEUROENDOCRINE FEATURES OF THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

© Yulia S. Absatarova¹, Yulia S. Evseeva^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most pressing problems in endocrine gynecology. The main signs of the disease are hyperandrogenism, menstrual and/or ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian structure according to ultrasound. Women with PCOS are at risk for developing metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer. In this connection, the pathogenetic mechanisms of the occurrence of this syndrome are continuously studied and new methods of treatment are being sought. PCOS is characterized by a wide range of various disorders of the neuroendocrine regulation of the reproductive system. The main focus of the review is aimed at summarizing information about the etiological role of neuropeptides and neurotransmitters, such as phoenixin, galanins, orexins, GABA, in the pathophysiology of PCOS and about the possibility of their use for diagnostic and therapeutic purposes. In recent decades, the interest of scientists has been focused on the study of KNDy neurons, because it is the kisspeptin synthesized by them that is one of the main regulators of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. This article discusses data on the significance of KNDy neurons in the pathogenesis of the syndrome. Information is provided on the effect of elevated levels of androgens and anti-Müllerian hormone on GnRH neurons. Also analyzed are studies on functional and structural disorders in the hypothalamus in PCOS. Literature search was carried out in national (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English. The priority was free access to the full text of articles. The choice of sources was prioritized for the period from 2018 to 2023. However, taking into account the insufficient knowledge of the chosen topic, the choice of sources dates back to 1998.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome; gonadotropin-releasing hormone; kisspeptin; AMH; hypothalamus; orexins.



ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — наиболее распространенное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами, и наиболее частая причина гиперандрогении в популяции. СПЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [1]. В общей популяции его распространенность составляет от 8 до 21%, и эти показатели зависят от особенностей выборки [2]. Клиническая картина, диагностика, лечение заболевания различны в зависимости от периода жизни женщины. По данным различных исследований, у пациенток с нарушениями менструального цикла частота выявления синдрома колеблется от 17,4 до 52%. У больных с клиническими проявлениями гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) СПЯ занимает ведущее место, а у женщин с ановуляторным бесплодием его выявляют в 55–91% случаев. Синдром характеризуется овуляторной дисфункцией, гиперандрогенией, поликистозной структурой яичников по данным УЗИ и различными метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, что, в свою очередь, приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и гиперпластических процессов эндометрия [3].

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ СПЯ

В патогенезе СПЯ особую роль играют нарушения нейроэндокринной регуляции. Повышенная частота пульсовых выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) становится ключевым фактором в развитии заболевания. При этом избыточная гипоталамическая пульсация ГнРГ приводит к преимущественной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом, что, в свою очередь, способствует овариальной гиперандрогении и овуляторной дисфункции. Частота пульсовых выбросов ЛГ у женщин с СПЯ повышена примерно на 40% по сравнению со здоровыми, что приводит к высокому уровню ЛГ в крови и относительному дефициту фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4]. Гиперандрогения нарушает цепочку отрицательной обратной связи со стороны половых гормонов, и, как следствие, пульсация ГнРГ становится неконтролируемо повышенной, тем самым стимулируется избыточная секреция ЛГ, а далее — андрогенов, формируя порочный круг. Отрицательная обратная связь, опосредованная половыми стероидами, реализуется на уровне выше ГнРГ-нейронов, т.е. нейронов, секретирующих ксипептин, нейрокинин В и динорфин (KNDу-нейроны), участвующих в регуляции импульсной активности ГнРГ. KNDу-нейроны образуют обширную переплетенную сеть в аркуатном ядре гипоталамуса. Аксоны KNDу-нейронов направляются к внутренней зоне срединного возвышения, где они оказываются в близком соседстве с волокнами ГнРГ-нейронов [5]. D. Panidis и соавт. были первыми, кто сравнил уровни ксипептина у пациенток с СПЯ и здоровых женщин. Они обнаружили, что уровни ксипептина в сыворотке крови отрицательно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ),

индексом свободных андрогенов и индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR). В других работах была зарегистрирована повышенная концентрация ксипептина при СПЯ. J. Liu и соавт. на основе большого метаанализа (1282 участницы: 699 пациенток с СПЯ и 583 женщины контрольной группы), показавшего, что уровни этого нейропептида были выше в основной группе по сравнению с контрольной, предложили гипотезу, согласно которой высокий уровень ксипептина можно рассматривать как независимый маркер синдрома [6].

Секреция ГнРГ регулируется рядом нервных и эндокринных факторов. Нейрокинин В (NKВ) является одним из ключевых участников этого процесса [7]. У людей NKВ кодируется геном *TAC3* и преимущественно связывается с рецептором нейрокина 3 (NK3R). NKВ считается основным регулятором секреции ГнРГ. Недавние исследования показали, что путь NKВ-ксипептин-ГнРГ имеет решающее значение в регуляции выброса ЛГ. Было обнаружено, что пациенты с генетически нарушенной передачей сигналов NKВ имеют более низкую секрецию и частоту импульсов ЛГ. Был сделан вывод, что фармакологическая блокада NKВ может стабилизировать секрецию гонадотропина и, как следствие, купировать гиперандрогению. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для определения точного механизма нейрокинового пути и его вклада в развитие СПЯ [6].

Гиперандрогения является ключевым компонентом СПЯ. Приблизительно 60–80% больных имеют биохимические, а 60% — клинические признаки избытка андрогенов, такие как гирсутизм, акне и алопеция [7]. Гиперандрогения негативно влияет на функцию яичников, реализуя свои эффекты через андрогеновые рецепторы. Рядом автором была зарегистрирована их чрезмерная активность в гипоталамусе, яичниках, скелетных мышцах и жировой ткани у женщин с СПЯ [8]. Растущее количество доказательств указывает на то, что андрогены участвуют в регуляции гипоталамической активности ГнРГ-нейронов [9]. Экспрессия гена *KISS1* и частота импульсов ЛГ повышены у мышей с пренатальной андрогенизацией, что свидетельствует о том, что KNDу-нейроны могут быть еще одной центральной мишенью мужских половых стероидов. У мышей с нокаутом гена ароматазы наблюдается нарушение синтеза ГнРГ и снижение экспрессии гена *KISS1* в переднем перивентрикулярном ядре, что приводит к дефициту эстрогенов и всплеску ЛГ [10]. Для изучения нейроэндокринного патогенетического механизма при СПЯ чаще используют экспериментальные модели животных, получавших андрогены на пренатальном этапе. Вероятно, гиперандрогения во время беременности и активированный андрогенами синтез ГнРГ у женщин с СПЯ приводят к развитию заболевания еще в эмбриональный период и далее — к манифестации в подростковом возрасте у девочки, родившейся у такой матери [11]. Клинические и фундаментальные исследования показывают, что внутриутробная среда с избыточной концентрацией мужских половых стероидов играет значительную роль в развитии данного синдрома. У дочерей, рожденных от женщин, страдающих СПЯ, увеличивается аногенитальное расстояние и усиливается функция половых желез, что является маркером чрезмерного внутриутробного воздействия тестостерона [12]. Уровень последнего, измеренный в амниотической жидкости

у больных, значительно повышен по сравнению со здоровыми женщинами в середине беременности — когда проходит наиболее критический для развития гипоталамуса период [13].

Способность трансгенно маркировать нейроны и манипулировать ими клеточно-специфичным образом на экспериментальных моделях позволяет исследователям напрямую оценивать влияние пренатального воздействия андрогенов на конкретные популяции ГнРГ-нейронов. Прямые электрофизиологические записи нейронов ГнРГ, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок (ГнРГ-GFP) в срезах мозга мышей, подтвердили, что их активность выше у взрослых самок мышей, получавших препараты тестостерона, по сравнению с контрольной группой [14]. Эти данные подтверждают, что андроген-опосредованные симптомы обусловлены пренатальным влиянием избыточного высвобождения ГнРГ [15].

Хорошо известно, что антимюллеров гормон (АМГ) способствует модуляции роста фолликулов яичников и в настоящее время широко используется в качестве маркера овариального резерва в клинической практике. У женщин с СПЯ уровень АМГ повышен из-за накопления мелких антральных фолликулов в яичниках [16]. С другой стороны, этот гормон может снижать экспрессию рецепторов ФСГ и ароматазы в клетках гранулезы, что ухудшает рост фолликулов и приводит к остановке их развития, формируя таким образом порочный круг. Помимо воздействия на яичники, АМГ также влияет на гипоталамус за счет высокого сродства к АМГ-рецептору AMHR2, который экспрессируется на ГнРГ-нейронах. I. Cimino и соавт. обнаружили, что этот важный гормон способен индуцировать секрецию ЛГ путем прямой стимуляции гипоталамических нейронов, секретирующих ГнРГ [17]. В исследовании В. Tata и соавт. обнаружили, что уровни АМГ в сыворотке значительно повышены у беременных женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой. На экспериментальных моделях (мыши), которым на пренатальном этапе вводили АМГ, были зарегистрированы значительно более высокая частота импульсов ЛГ и уровень циркулирующего тестостерона, а также более широкое аногенитальное расстояние. Авторы предположили, что терапия антагонистами ГнРГ в период гестации может редуцировать нейроэндокринные и репродуктивные нарушения у мышей. Назначение этих препаратов приводило к нормализации репродуктивной функции у взрослых мышей с пренатальным введением АМГ, что еще раз подтвердило стимулирующее действие последнего на ГнРГ-нейроны [18].

Большой интерес представляет собой исследование A.L. Varbotin и соавт., в котором изучали структуру и функцию головного мозга у женщин с СПЯ с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии и диффузионно-тензорной визуализации в сочетании с трактографией волокон [19]. В дальнейшем, используя экспериментальную модель СПЯ (мыши), авторы с помощью электронной микроскопии выяснили, что повышенные уровни АМГ в сыворотке связаны с избыточной активностью гипоталамуса и аксонально-глиальной передачей сигналов, на что указывает увеличение метаболита N-ацетила-аспартата (NAA) у женщин с СПЯ. Хотя NAA в головном мозге является важным маркером функции и жизнеспособности нейронов, его вариации в содер-

жании при магнитно-резонансной спектроскопии могут также быть связаны с осморегуляторным стрессом, жизнеспособностью нейронов или другими изменениями, которые потенциально негативно влияют на нейроэндокринные механизмы в мозге при СПЯ [20]. Зарегистрирована гипоталамическая разница концентраций NAA, наблюдаемая при данном синдроме в зависимости от его фенотипа. Кроме того, отмечено, что АМГ воздействует на микроструктурные процессы (потеря пластичности нейроглии) в срединном возвышении гипоталамуса мышей, создавая условия для секреции ГнРГ. К таким условиям относятся ретракция отростков специализированных АМГ-чувствительных эпендимоглиальных клеток, называемых таницитами, что позволяет большему количеству нейронных окончаний ГнРГ-нейронов приближаться к капиллярам срединного возвышения гипоталамуса. В этой работе, помимо различий в активности нейронов между женщинами с СПЯ и контрольной группой, также обнаружили специфическую латерализованную асимметрию в левой нижнебугорной области гипоталамуса в основной группе по сравнению со здоровыми женщинами, заключающуюся в значительно более высокой плотности волокон, пересекающих эту область. Это открытие напрямую связывает СПЯ с изменениями в соединении аркуатного ядра и срединного возвышения. Обнаружение факта пренатального воздействия избытка андрогенов на животных моделях дает убедительные доказательства того, что гиперандрогения является основным фактором патогенеза описываемой патологии, и поднимает важный вопрос о том, может ли повышение уровня мужских половых стероидов быть причиной организационных аномалий в аркуатном ядре [19].

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ СПЯ

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что фениксин-14 и галанин влияют на прогрессирование СПЯ. Фениксин (PNX) — это недавно открытый пептид, продуцируемый в основном в гипоталамусе путем протеолитического расщепления небольшого интегрального мембранного белка. Его обнаружили в различных тканях, таких как гипоталамус, гипофиз, сердце, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, островки поджелудочной железы и жировая ткань [21]. Исследования клеток передней доли гипофиза в лабораторных условиях показали, что PNX может усиливать секрецию гонадотропинов ФСГ и ЛГ путем модуляции экспрессии рецептора ГнРГ [22]. Этот пептид стимулирует развитие фолликулов, ускоряя пролиферацию клеток гранулезы человека и индуцируя секрецию эстрадиола. В эксперименте на крысах с СПЯ наблюдали повышение уровня PNX в сыворотке крови, что подтверждает предыдущие данные клинических исследований: концентрация PNX-14 была значительно выше у пациенток с СПЯ, чем у женщин контрольной группы. Интересно отметить, что концентрация пептида напрямую коррелировала с уровнями тестостерона и ЛГ и отрицательно — с уровнем эстрадиола. Считается, что повышенная экспрессия PNX-14 у пациенток с данной нозологией связана с усилением продукции ЛГ и андрогенов [23].

Одним из нейропептидов, контролирующей работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и потенциально

участвующих в развитии СПЯ, является галанин, обнаруженный в 1983 г. в центральной и периферической нервной системе. Семейство галанинов — это плейотропная группа нейропептидов с широким спектром распределения в нервной системе. Было установлено, что другие члены семейства галанинов, такие как белок, ассоциированный с передачей сообщений галанину (GMAP), галаниноподобный пептид (GALP), аларин и спексин, эволюционировали посредством серии дубликаций генов из общего предкового пептида [24]. Галанин вырабатывается в гипоталамусе и передней доле гипофиза, где его синтез активно стимулируется эстрогенами. Данный нейропептид контролирует секрецию ГнРГ и предовуляторные пики ЛГ, а также регулирует стероидогенез в ткани яичника. F. Azin и соавт. исследовали роль галанина в развитии СПЯ на экспериментальной модели (крысы). Внутривенная инъекция пептида вызывала повышение уровня ФСГ, снижение ЛГ и инсулина, тем самым нивелируя метаболические нарушения у животных [25]. S.O. Altinkaya сравнил уровни галанина в сыворотке у 44 пациенток с СПЯ и у 44 здоровых женщин того же возраста и обнаружил более низкие уровни этого пептида в основной группе. Лечение галанином может стать перспективным терапевтическим подходом при овариальной гиперандрогении с учетом его метаболической активности [26].

Еще одним биоактивным пептидом семейства галанинов является аларин, состоящий из 25 аминокислот и открытый в 2006 г. Первоначально R. Santic и его коллеги обнаружили аларин в ганглиоцитах нейробластических опухолей человека [27]. Широкое распространение пептида подчеркивает его разнообразный спектр физиологических функций, а экспрессия в головном мозге связана с центральной регуляторной ролью в пищевом поведении, энергетическом гомеостазе, поддержании температуры тела и секреции половых гормонов [28]. Кроме того, его скопление вокруг кровеносных сосудов кожи и глаз обеспечивает вазоактивный, противовоспалительный, противоотечный и противомикробный эффекты. Также показано, что аларин участвует в развитии различных патологических состояниях, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, диабетическая ретинопатия, СПЯ и депрессия [29]. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что аларин, подобно другим представителям семейства пептидов галанина, регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у крыс и активирует секрецию ГнРГ и ЛГ, как следствие, стимулирует синтез половых стероидов [30]. В клинических исследованиях получены результаты, которые свидетельствуют о значимом повышении уровня этого пептида у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой [31, 32]. Исследование U. Gorkem и E. Yildirim было первым, подтвердившим связь между уровнями аларина в сыворотке крови и СПЯ: у больных наблюдалась повышенная концентрация данного пептида и положительная корреляция между его уровнем и показателем ЛГ. Это же исследование продемонстрировало, что высокое значение аларина повышает риск развития СПЯ, на основании чего авторы предлагают считать этот пептид независимым предиктором заболевания [32]. Более того, в работе M.Q. Li и соавт. уровень аларина положительно коррелировал с такими показателями, как ИМТ, ЛГ и уровень андрогенов. Наличие

инсулинорезистентности сопровождалось повышением концентрации этого пептида у женщин с СПЯ по сравнению с женщинами без нее, что делает его еще и метаболическим маркером [33].

Особый интерес представляют исследования роли орексинов в области эндокринной гинекологии. На сегодняшний день они затрагивают такие проблемы как связь с СПЯ, функциональной гипоталамической аменореей, эндометриозом, нарушениями сна. В 1998 г. две исследовательские группы независимо друг от друга открыли новую систему гипоталамических нейропептидов, назвав их орексинами/гипокретинами [34, 35]. Гипокретиновая система состоит из двух пептидов, гипокретина-1 и гипокретина-2 (HCRT1 и HCRT2; также называемых орексин-А и орексин-В), которые действуют через два G-связанных рецептора: HCRT1 и HCRT2 [36]. HCRT1 обладает большим сродством к орексину-А, тогда как HCRT2 неселективен и связывает орексин-А и орексин-В с равной аффинностью [34]. Гипокретинсодержащие нейроны расположены в заднем и латеральном гипоталамусе и имеют широко распространенные проекции по всему головному и спинному мозгу [37]. Установлено, что орексины принимают участие в модулировании функций нейроэндокринной системы, иницируя прием пищи, активизируя моторную активность и энергетический обмен, провоцируя состояние бодрствования и угнетая обе фазы сна, регулируя циркадные изменения температуры тела. Также показано, что орексин-содержащие нейроны гипоталамуса могут повышать активность симпатической нервной системы, и участвовать в регуляции ответных реакций на стресс [38]. Стало известно об экспрессии орексина-А в некоторых периферических и эндокринных тканях, таких как надпочечники, гипофиз, яичники и яички [37]. Установлена взаимосвязь между данными нейропептидами и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой [39].

Хотя физиологическая роль орексиновой системы точно не известна, имеются публикации, касающиеся регуляторной функции орексина-А в системе питания [40]. Исследования показали, что он подавляет секрецию инсулина и увеличивает высвобождение глюкагона [41], в то время как другие работы *in vivo* и *in vitro* выявили его противоположные эффекты [42]. На экспериментальных моделях было установлено, что при инсулинорезистентности снижалась концентрация данного пептида, а введение агонистов рецепторов орексина-А восстанавливало чувствительность тканей к инсулину. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что концентрация этой молекулы будет служить более надежным показателем наличия инсулинорезистентности, чем расчетные индексы HOMA-IR и Caro при СПЯ [43]. В подтверждение этой гипотезы E. Yilmaz и соавт. обнаружили более низкий уровень орексина-А в сыворотке у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой, а также его отрицательную корреляцию с систолическим артериальным давлением, гирсутным числом по шкале Ферримана-Голлвэя, уровнями ЛГ и свободного тестостерона [44]. Потенциально приводит к снижению концентрации изучаемого пептида в сыворотке крови у женщин с СПЯ может и гиперандрогения. Пока механизмы, регулирующие синтез и секрецию орексина-А при СПЯ, неизвестны,

поэтому требуются дальнейшие исследования, которые ответят на вопрос, является ли снижение уровня орексина-А, наблюдаемое при СПЯ, опосредованным инсулинорезистентностью или результатом других метаболических процессов.

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ: ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ СПЯ

В этиологии СПЯ важно обратить внимание на структуру и функциональность основного профиля нейротрансмиттеров. Как упоминалось ранее, нарушение пульсирующей секреции ГнРГ и регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси считаются ключевыми особенностями, лежащими в основе патогенеза этого синдрома. Нейротрансмиттеры, такие как ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), глутамат, серотонин, дофамин и ацетилхолин, а также опиоидная система, могут препятствовать нормальной секреции ГнРГ [45].

ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в центральной нервной системе. M.S. Silva и соавт. доказали, что ГАМК-нейроны аркуатного ядра стимулируют секрецию ГнРГ и приводят к мощному ответу ЛГ [46]. В аналогичных работах было обнаружено, что женщины с СПЯ имели повышенный уровень ГАМК в спинномозговой жидкости по сравнению с участницами с регулярным менструальным циклом [47]. В работе D.T. Porter и соавт. сообщается, что количество ГАМКергических синапсов на KNDу-нейронах значительно увеличилось у овец, подвергшихся воздействию тестостерона на пренатальном этапе, следовательно, ГАМК может активировать KNDу-нейроны, а также ГнРГ-нейроны, повышая частоту импульсов ГнРГ и ЛГ при СПЯ [48]. Также хроническая активация ГАМК-нейронов вызывает у мышей развитие клинических признаков, характерных для определенных фенотипов этого синдрома: гиперандрогению, нерегулярный эстральный цикл и олиго/ановуляцию. Кроме того, на гипоталамических ГАМК-нейронах обнаружена меньшая экспрессия рецепторов к прогестерону у мышей с СПЯ, что ослабляет ГАМК-опосредованный эффект обратной связи прогестерона на ГнРГ-нейроны [49].

Роль глутамата как основного возбуждающего нейротрансмиттера в ЦНС в патогенезе СПЯ до сих пор неясна. Нейроны ГнРГ экспрессируют как ионотропные (AMPA, KAR, NMDA), так и метаболитические глутаматные рецепторы, однако работ, описывающих роль последних в регуляции ГнРГ, мало [50]. Антагонист NMDA-рецепторов MK801 блокировал эндогенные импульсы секреции ГнРГ, тогда как пульсирующее высвобождение гормона не нарушалось в присутствии 6,7-динитрохиноксалин-2,3-диона (блокатор каинатных рецепторов) [51]. На мышинной модели СПЯ, индуцированной пренатальной андрогенизацией, влияния глутамата на пульсацию ГнРГ не установлено [49]. J.F. Kawwass и соавт. обнаружили повышенные уровни этого нейротрансмиттера в спинномозговой жидкости больных описываемой патологией по сравнению с контрольной группой [47]. Исследования на животных позволили выявить избыток глутамата и высокую экспрессию рецептора N-метил-D-аспартата у крыс с индуцированным СПЯ, что предполагает прямую избыточную стимуляцию высвобождения ГнРГ и ЛГ [52]. В работе N. Chaudhari и соавт. оценивали статус ней-

ротрансмиттеров путем определения их уровней, метаболизма и экспрессии рецепторов в гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе и лобной коре головного мозга на экспериментальной модели (крысы). Уровень серотонина был значимо снижен во всех проанализированных тканях с минимальными показателями в гипоталамусе и гипофизе в основной группе по сравнению с контролем. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении содержания норэпинефрина. Уровни адреналина были снижены в гипоталамусе и гипофизе животных с СПЯ, но в гиппокампе и лобной коре не наблюдалось различий. Кроме того, во всех протестированных тканях головного мозга основной группы наблюдались заметно низкие уровни дофамина и ГАМК по сравнению с контролем. В отличие от вышеперечисленных нейротрансмиттеров количество глутамата было значительно повышено в гипоталамусе, гипофизе, гиппокампе и лобной коре крыс основной группы [51].

Регулирующим эффектом в отношении репродуктивной функции обладают также пептиды опиоидной системы, которая включает эндорфины, энкефалины и динорфины. Эндорфины отвечают за обезболивание, реакцию на стресс и эмоциональные процессы, а также репродуктивную нейроэндокринную функцию. M. Kiałka и соавт. в своем исследовании наблюдали повышенный уровень эндорфинов в сыворотке у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой, эти данные также коррелировали с уровнями инсулина и глобулина, связывающего половые гормоны. Поскольку известно, что ожирение само по себе влияет на уровень эндорфинов, в исследование были включены только женщины с нормальным ИМТ [53].

О роли ацетилхолина — основного медиатора парасимпатической нервной системы — в патогенезе СПЯ известно немного. Парасимпатическая иннервация яичников осуществляется блуждающим нервом. На экспериментальных моделях (крысы с СПЯ, индуцированным инъекцией эстрадиола валерата) односторонняя или двусторонняя перерезка блуждающего нерва восстанавливала спонтанную овуляцию в обоих яичниках у 75% объектов [54]. В другой работе животным (крысам) вводили 700 мг атропина в качестве конкурентного антагониста мускариновых ацетилхолиновых рецепторов, что привело к спонтанной овуляции более чем в 70% случаев [55]. Интерес для исследователей представляет потенциальный регулирующий эффект ацетилхолина на выброс ГнРГ. В культивируемой клеточной линии GT1-7 данный медиатор стимулирует высвобождение ГнРГ через активацию никотинового рецептора, в то время как ингибирующий эффект на активность ГнРГ был опосредован активацией мускаринового рецептора [56]. Воздействие экзогенного медиатора на культивируемые клетки передней доли гипофиза приводило к снижению реакции на ГнРГ-индуцированное высвобождение ЛГ. Этому ответу противодействовал антагонист мускариновых рецепторов атропин [57]. В исследовании N. Chaudhari и соавт. активность ацетилхолинэстеразы, гидролитического фермента ацетилхолина, была повышенной в гипоталамусе и гипофизе крыс с СПЯ наряду со сниженной экспрессией мускаринового рецептора ацетилхолина, что позволяет предположить снижение его уровня при развитии заболевания, а это, в свою очередь, приведет к увеличению пульсационных выбросов ГнРГ и ЛГ [51].

Интересны работы, в которых изучалась роль катехоламинов в регуляции ГнРГ. Было показано, что норэпинефрин отвечает за предовуляторный выброс ЛГ через α - и β -адренергические рецепторы. Пропранолол, блокатор α -адренергических рецепторов, стимулирует норэпинефрин-индуцированное высвобождение ЛГ, в то время как лечение β -антагонистом блокировало пик ЛГ. Вероятно, стимулирующее действие норэпинефрина на высвобождение гормона опосредуется β -адренергическими рецепторами, в то время как α -адренергические рецепторы ингибируют его высвобождение. Исследований, оценивающих регуляторный в отношении ГнРГ эффект адреналина, немного, но ученые предполагают наличие стимулирующего влияния через α -адренергический рецептор [58].

В отличие от норадреналина и адреналина, дофамин является основным супрессором высвобождения ГнРГ [59]. Была высказана гипотеза о наличии связи между СПЯ, низким уровнем дофамина и гиперпролактинемией [60]. Известно, что последняя оказывает ингибирующее действие на гонадотропины [59]. В исследовании N. Chaudhari и соавт. содержание дофамина в головном мозге крыс с СПЯ было значительно снижено наряду со сниженной экспрессией D2-рецепторов дофамина, что может привести к гиперсекреции пролактина [51]. Эти работы подтверждают значимую роль медиаторов симпатической и парасимпатической систем в патогенезе развития СПЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПЯ — мультифакторное заболевание женщин репродуктивного возраста, патофизиология которого до конца не изучена. Недавние достижения в области нейроэндо-

кринологии значительно продвинули наше понимание механизмов, лежащих в основе развития синдрома. Аномальная активация ГнРГ-нейронов гипоталамуса и избыточный синтез андрогенов в яичниках являются важнейшими патогенетическими звеньями при СПЯ. Появляется все больше работ, изучающих влияние нейропептидов, таких как фениксин, галанины, орексины на синтез и секрецию ГнРГ, что позволит в дальнейшем разработать методики их применения в диагностических целях. Большой интерес вызывают не только исследования функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной оси, но и структурных особенностей в областях, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ при СПЯ. Все это позволяет нам считать именно головной мозг главным дирижером в развитии синдрома. СПЯ является одной из самых актуальных проблем в эндокринной гинекологии, и новые экспериментальные данные о патогенезе станут основой эффективных схем диагностики и лечения в ближайшем будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

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

- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
- Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Sindrom polikistoznykh iaichnikov*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF; 2021. (In Russ.)].
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):239-252. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14402>
- Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3):e44337. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.44337>
- Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1717-1723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.096>
- Salinas I, Sinha N, Sen A. Androgen-induced epigenetic modulations in the ovary. *J Endocrinol*. 2021;249(3):R53-R64. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0578>
- Sullivan SD, Moenter SM. GABAergic integration of progesterone and androgen feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod*. 2005;72(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.033126>
- Cheng XB, Jimenez M, Desai R, et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor-knockout female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305(6):E717-E726. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00263.2013>
- Liao B, Qiao J, Pang Y. Central regulation of PCOS: Abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;(12):667422. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667422>
- Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, et al. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):307-314. doi: <https://doi.org/10.1017/S2040174417001118>
- Palomba S, Marotta R, Di Cello A, et al. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(6):898-904. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04443.x>
- Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>

15. Moore AM. Impaired steroid hormone feedback in polycystic ovary syndrome: Evidence from preclinical models for abnormalities within central circuits controlling fertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):199-207. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14711>
16. Sacha CR, Chavarro JE, Williams PL, et al. Follicular fluid anti-Müllerian hormone (AMH) concentrations and outcomes of in vitro fertilization cycles with fresh embryo transfer among women at a fertility center. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(11):2757-2766. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01956-7>
17. Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7(1):10055. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
18. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018;24(6):834-846. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>
19. Barbotin A-L, Mimouni NEH, Kuchcinski G, et al. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine*. 2023;90(1):104535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104535>
20. Jankowska-Kulawy A, Klimaszewska-Łata J, Gul-Hinc S, et al. Metabolic and cellular compartments of Acetyl-CoA in the healthy and diseased brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10073. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231710073>
21. Prinz P, Scharner S, Friedrich T, et al. Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(1):195-201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.048>
22. Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(2):206-215. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02381.x>
23. Kalamon N, Błaszczak K, Szlaga A, et al. Levels of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the hypothalamus, ovary and periovarian adipose tissue in rat model of polycystic ovary syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;528(4):628-635. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.101>
24. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, et al. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97-113. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00438-1>
25. Azin F, Khazali H. Neuropeptide galanin and its effects on metabolic and reproductive disturbances in female rats with estradiol valerate (EV) - Induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuropeptides*. 2020;80(1):102026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102026>
26. Altinkaya SO. Galanin and glypican-4 levels depending on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(4):479-487. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000340>
27. Santic R, Fenninger K, Graf K, et al. Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene. *J Mol Neurosci*. 2006;29(2):145-152. doi: <https://doi.org/10.1385/JMN:29:2:145>
28. Fraley GS, Leathley E, Lundy N, et al. Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice. *Neuropeptides*. 2012;46(2):99-104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.12.003>
29. Gül FC, Kobat SG, Çelik F, et al. Plasma and aqueous levels of alarin and adipsin in patients with and without diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*. 2022;22(1):176. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02403-0>
30. Fraley GS, Leathley E, Nickols A, et al. Alarin 6-25Cys antagonizes alarin-specific effects on food intake and luteinizing hormone secretion. *Neuropeptides*. 2013;47(1):37-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2012.08.007>
31. Bicer M, Alan M, Alarslan P, et al. Alarin: A novel circulating peptide hormone linked to luteinizing hormone and hiperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Grasis*. 2018;1(1):72-81. doi: <https://doi.org/10.18314/cogov.v1i1.1284>
32. Gorkem U, Yildirim E. Alarin: A new predictive marker in infertile women with polycystic ovary syndrome: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(4):980-986. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.15176>
33. Li MQ, Li JY, Xie L. Level of circulating Alarin in obese children and its association with insulin resistance. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(10):983-986. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.006>
34. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573-585. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80949-6)
35. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(1):322-327. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>
36. Ebrahim IO, Semra YK, De Lacy S, et al. CSF hypocretin (Orexin) in neurological and psychiatric conditions. *J Sleep Res*. 2003;12(1):83-84. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00333.x>
37. Dale NC, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Orexin signaling: A complex, multifaceted process. *Front Cell Neurosci*. 2022;16(1):102026. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.812359>
38. Шаинидзе К.З., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Орексин-содержащие нейроны гипоталамуса при стрессе и некоторых формах патологии // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. — 2011. — №2 — С. 182-199. [Shainidze KZ, Novikova NS, Korneva EA. Orexin neurons of hypothalamus under stress and some pathologies. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2011;(2):182-199. (In Russ.)]
39. Silveyra P, Cataldi NI, Lux-Lantos VA, Libertun C. Role of orexins in the hypothalamic-pituitary-ovarian relationships. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;198(3):355-360. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02049.x>
40. Dalal MA, Schuld A, Haack M, et al. Normal plasma levels of orexin A (hypocretin-1) in narcoleptic patients [published correction appears in *Neurology* 2002;58(2):334]. *Neurology*. 2001;56(12):1749-1751. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1749>
41. Ouedraogo R, Näslund E, Kirchgessner AL. Glucose regulates the release of orexin-a from the endocrine pancreas. *Diabetes*. 2003;52(1):111-117. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.111>
42. Skrzypski M, T Le T, Kaczmarek P, et al. Orexin A stimulates glucose uptake, lipid accumulation and adiponectin secretion from 3T3-L1 adipocytes and isolated primary rat adipocytes. *Diabetologia*. 2011;54(7):1841-1852. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2152-2>
43. Celik O, Celik N, Hascalik S, et al. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril*. 2011;95(1):314-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.058>
44. Yilmaz E, Celik O, Celik N, et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):388-390. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.754874>
45. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine determinants of polycystic ovary syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
46. Silva MSB, Desroziers E, Hessler S, et al. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: Implications for polycystic ovary syndrome. *EBioMedicine*. 2019;(44):582-596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.065>
47. Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1450-1456. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex086>
48. Porter DT, Moore AM, Cobern JA, et al. Prenatal testosterone exposure alters GABAergic synaptic inputs to GnRH and KNDy neurons in a sheep model of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(11):2529-2542. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00137>
49. Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, et al. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(2):596-601. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415038112>
50. Wang L, Burger LL, Greenwald-Yarnell ML, et al. Glutamatergic transmission to hypothalamic kisspeptin neurons is differentially regulated by estradiol through estrogen receptor α in adult female mice. *J Neurosci*. 2018;38(5):1061-1072. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2428-17.2017>
51. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0354-x>

52. d'Anglemont de Tassigny X, Ackroyd KJ, et al. Kisspeptin signaling is required for peripheral but not central stimulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by NMDA. *J Neurosci*. 2010;30(25):8581-8590. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5486-09.2010>
53. Kiałka M, Milewicz T, Spałkowska M, et al. β -endorphins plasma level is higher in lean Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(1):55-60. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564094>
54. Linares R, Hernández D, Morán C, et al. Unilateral or bilateral vagotomy induces ovulation in both ovaries of rats with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-68>
55. Linares R, Acuña XN, Rosas G, et al. Participation of the cholinergic system in the development of polycystic ovary syndrome. *Molecules*. 2021;26(18):5506. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26185506>
56. Arai Y, Ishii H, Kobayashi M, Ozawa H. Subunit profiling and functional characteristics of acetylcholine receptors in GT1-7 cells. *J Physiol Sci*. 2017;67(2):313-323. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0464-1>
57. Zemkova H, Kucka M, Bjelobaba I, et al. Multiple cholinergic signaling pathways in pituitary gonadotrophs. *Endocrinology*. 2013;154(1):421-433. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1554>
58. Szawka RE, Poletini MO, Leite CM, et al. Release of norepinephrine in the preoptic area activates anteroventral periventricular nucleus neurons and stimulates the surge of luteinizing hormone. *Endocrinology*. 2013;154(1):363-374. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1302>
59. Spergel DJ. Modulation of Gonadotropin-releasing hormone neuron activity and secretion in mice by non-peptide neurotransmitters, gasotransmitters, and gliotransmitters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(1):68. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00329>
60. Hernández I, Parra A, Méndez I, et al. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Res*. 2000;31(2):216-222. doi: [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(00\)00059-x](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(00)00059-x)

Рукопись получена: 22.08.2023. Одобрена к публикации: 11.09.2023. Опубликовано online: 30.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva]**; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; e-mail: korsil2008@yandex.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

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 107-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13350>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Evseeva YS, Andreeva EN. Neuroendocrine features of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):107-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13350>

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ



© Е.В. Шляхто¹, Г.Т. Сухих², В.Н. Серов², И.И. Дедов³, Г.П. Арутюнов⁴, И.А. Сучков⁵, Я.А. Орлова^{6*}, Е.Н. Андреева³, С.В. Юренева², И.С. Явелов⁷, М.И. Ярмолинская⁸, С.В. Виллевалде¹, О.Р. Григорян³, Е.Н. Дудинская⁹, Е.А. Илюхин¹⁰, Н.А. Козиолова¹¹, И.В. Сергиенко¹², А.А. Сметник², Н.И. Тапильская⁸

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁵Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

⁶Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁷Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

⁸Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

⁹Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹⁰ООО «Медальп», Санкт-Петербург, Россия

¹¹Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

¹²Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся принести пациенткам больше вреда, чем пользы. Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно. В представленном согласительном документе проведен анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создан свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбозомболические осложнения.

RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY FOR PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES.

**Consensus document of the Russian Cardiological Society,
Russian Society of Obstetricians and Gynecologists,
Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists,
Association of Phlebologists of Russia**

© Evgeny V. Shlyakhto¹, Gennady T. Sukhikh², Vladimir N. Serov², Ivan I. Dedov³, Grigory P. Arutyunov⁴, Igor A. Suchkov⁵, Yana A. Orlova^{6*}, Elena N. Andreeva³, Svetlana V. Yureneva², Igor S. Yavelov⁷, Maria I. Yarmolinskaya⁸, Svetlana V. Villevaude¹, Olga R. Grigoryan³, Ekaterina N. Dudinskaya⁹, Evgeniy A. Ilyukhin¹⁰, Natalya A. Koziolova¹¹, Igor V. Sergienko¹², Antonina A. Smetnik², Natalya I. Tapilskaya⁸



¹National Medical Research Center named after V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia

²National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

⁴Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁵Ryazan State Medical University I.P. Pavlova, Ryazan, Russia

⁶Medical Research and Educational Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

⁷National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁸Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Otta, St. Petersburg, Russia

⁹Russian Gerontological Research and Clinical Center of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

¹⁰Medalp LLC, St. Petersburg, Russia

¹¹Perm State Medical University named after acad. E.A. Wagner, Perm, Russia

¹²National Medical Research Center of Cardiology E.I. Chazov, Moscow, Russia

Menopausal symptoms can disrupt the life course of women at the peak of their career and family life. Currently, the most effective treatment for these manifestations is menopausal hormone therapy (MHT). The presence of cardiovascular and metabolic diseases in itself does not exclude the possibility of prescribing MHT to relieve menopausal symptoms and improve quality of life. However, often an obstacle to the use of this type of hormonal therapy is the fear of doctors who are afraid of doing more harm to patients than good. Caution is especially important when it comes to women with underlying health conditions. Moreover, it should be recognized that there is a lack of high-quality research regarding the safety of MHT for major chronic non-infectious diseases and common comorbid conditions. The presented consensus document analyzed all currently available data obtained from clinical trials of various designs and created a set of criteria for the acceptability of prescribing MHT to women with concomitant cardiovascular and metabolic diseases. Based on the presented document, doctors of various specialties who advise women in menopause will receive an accessible algorithm that will allow them to avoid potentially dangerous situations and reasonably prescribe MHT in real practice.

KEYWORDS: menopausal hormone therapy; cardiovascular diseases; metabolic diseases; diabetes; venous thromboembolic complications

Сопредседатели: Е.В. Шляхто, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Дедов, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков

Ответственный секретарь рабочей группы: Я.А. Орлова

Рабочая группа: Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, И.С. Явелов, М.И. Ярмолинская, С.В. Виллевалде, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, Е.А. Илюхин, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, А.А. Сметник, Н.И. Тапильская

Эксперты: Н.В. Артымук, А.Г. Арутюнов, В.Е. Балан, И.И. Баранов, С.А. Бобров, Р.И. Габидуллина, Н.Ю. Григорьева, И.В. Губарева, О.В. Дженина, Ю.Э. Доброхотова, С.О. Дубровина, Е.В. Енькова, Е.И. Ермакова, С.К. Зырянов, Н.Ю. Каткова, Л.Ю. Карахалис, Т.В. Кирсанова, Т.Ю. Кузнецова, Т.А. Макаренко, Л.И. Мальцева, С.В. Мальчикова, С.В. Недогода, С.Ю. Никулина, Т.А. Обоскалова, М.М. Петрова, А.Г. Плисюк, В.И. Подзолков, Н.М. Подзолкова, А.Э. Протасова, И.В. Савельева, Е.А. Сандакова, И.В. Сахаутдинова, М.С. Селихова, Т.М. Соколова, Л.С. Сотникова, Н.В. Спиридонова, Е.И. Тарловская, И.В. Фомин, М.Б. Хамошина, А.И. Чесникова, Г.А. Чумакова, И.И. Шапошник

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертония

АД — артериальное давление

АСБ — атеросклеротическая бляшка

ВВА — вульвовагинальная атрофия

ВМС — внутриматочная система

ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, включающие ТГВ и/или ТЭЛА

Г — гестагены

ГТ — гормональная терапия

ГУМС — генитоуринарный менопаузальный синдром

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДИД — дидрогестерон

ДРСП — дроспиренон

ЗПА — заболевания периферических артерий

Е — эстрадиол

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

КЭЭ — конъюгированные эквин эстрогены

КС — климактерический синдром

ЛНГ — левоноргестрел

Лп(а) — липопротеин а

ЛС — лекарственное средство

МГТ — менопаузальная гормональная терапия

МП — микронизированный прогестерон

МПА — медроксипрогестерона ацетат

МС — метаболический синдром

НП — неприменимо

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОКС — острый коронарный синдром

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

ОР — относительный риск

ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников

ПО — пероральное введение

ПОАК — пероральные антикоагулянты прямого действия

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

РМЖ — рак молочной железы

САД — систолическое артериальное давление

СД — сахарный диабет
СПЯ — синдром поликистозных яичников
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СЭ — системные эмболии
ТГ — триглицериды
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТД — трансдермальное введение
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТПВ — тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит), включает тромбоз варикозных и неварикозных поверхностных вен
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Э — эстрогены
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности
MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) — средняя амплитуда гликемических экскурсий

ВВЕДЕНИЕ

Распоряжением Правительства РФ от 29.12.2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Врачам-интернистам совместно с врачами акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2]. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является МГТ [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний само по себе не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся принести пациенткам больше вреда, чем пользы.

Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно.

Таким образом, **цель согласительного документа:** провести анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создать свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получат доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в реальной практике.

РАЗДЕЛ 1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, СИМПТОМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНОПАУЗЫ

Менструальный цикл является одним из важнейших показателей здоровья женщины, и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения.

Рабочая Группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) [5] выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 представлена на рисунке 1.1.

Менопаузальный переход характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, являющимся отражением вариабельности гормональной секреции и овуляторной функции.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации [6, 7].

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 1 год после последней менструации.

Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла («фаза менопаузального перехода») и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длиться до 4–8 лет [8].

Постменопауза — период жизни после последней менструации.

Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [9].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [10], в РФ он находится в диапазоне от 49 до 51 года [9]. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств.

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно

выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают до 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются 39–47% у женщин в перименопаузе и в 35–60% в постменопаузе [14]. Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [15].

Вазомоторные симптомы и другие проявления климактерического синдрома не только ухудшают качество жизни женщин и ограничивают их функциональные возможности, но и ассоциированы с повышением риска развития ИБС в 1,34 раза, риска любых ССЗ — в 1,48 раза [16].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульвовагинальной атрофии (ВВА) [17]. У 41% женщин в возрасте

50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

1. преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет),
2. раннюю (40–44 лет),
3. своевременную (45–55 лет) и
4. позднюю (старше 55 лет).

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в том числе хирургическую менопаузу).

Менархе				ПМ (0)							
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА				
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
Продолжительность	Различная				Различная		1–3 года		2 года (1+1)	3–6 лет	Остальной период жизни
	Основные критерии										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
Подтверждающие критерии											
Эндокринные											
ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑>25 МЕ/л**	Различный*	Стабильный*			
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий			
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
Описательные характеристики											
Симптомы						Вазомоторные симптомы: вероятно	Вазомоторные симптомы: Весьма вероятно			Усугубление: симптомы атрофии мочевого тракта	

Рисунок 1.1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10).

При ПНЯ, СПЯ, после гистерэктомии, на фоне приема КОК, ВМС-ЛНГ- критерии STRAW+10 неприменимы.

РАЗДЕЛ 2.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МГТ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Показания к назначению МГТ [4].

- Лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни.
- Лечение симптомов ГУМС, сексуальной дисфункции.
- Профилактика постменопаузального остеопороза.
- Восполнение дефицита эстрогенов при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузе; при двусторонней овариэктомии.

Противопоказания к назначению МГТ [4].

- Кровотечение из половых путей неясного генеза.
- Рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе).
- Диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки).
- Острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени.
- Тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоемболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоемболия легочной артерии).
- Инфаркт миокарда.
- Ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- Наличие миомы матки с субмукозным расположением узла.
- Наличие полипа эндометрия.
- Аллергия к компонентам МГТ.
- Кожная порфирия (для эстрогенного компонента).
- Прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

РАЗДЕЛ 3.

ВИДЫ МГТ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Системная МГТ

Системная МГТ является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений, включая ГУМС. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В таблице 3.1 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для системной МГТ.

Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием.

Длительные наблюдения (6–24 мес) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск

ВТЭО, РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [18]. В таблице 3.2 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

Основные принципы назначения МГТ

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомам ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), СПЯ, наличия интактной матки/гистерэктомии, эндометриоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.
4. Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.
5. Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.
6. Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка польза/риск. Длительность терапии определяется целью терапии и балансом польза/риск.
7. При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонализировать дозировку МГТ с учетом факторов риска со стороны пациентки (ССЗ, риск РМЖ, остеопороза, коморбидные состояния и проч.) позволяет подбор минимальной эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].
8. Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения лежит в зоне ответственности врача акушера-гинеколога.

РАЗДЕЛ 4.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение — основные маркеры менопаузального метаболического синдрома [19]. По сравнению с репродуктивным периодом, женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [20]. С возрастом риск развития метаболического синдрома (МС) увеличивается

Таблица 3.1. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)	
Фиксированные комбинации (эстроген/гестаген)	
Эстрадиол/Дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/Ципротерона ацетат (1 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200 мг
	Дидрогестерон 10 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200–400 мг
	Дидрогестерон 10–20 мг
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	Дидрогестерон 10 мг
Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)	
Фиксированные комбинации	
Эстрадиол/Дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/Дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг, 1 мг/2 мг)	
Свободные комбинации 2 препаратов (эстроген/гестаген)	
Эстрадиола валерат 2 мг	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	Микронизированный прогестерон (100–200 мг)
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза
Прочие эстрогены	
Тиболон 2,5 мг	
Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г	

Таблица 3.2. Зарегистрированные в РФ лекарственные препараты для локальной МГТ

Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
Эстриол микронизированный 0,2 мг / прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)

у женщин в 5 раз. Частота ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [21].

Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с МС, значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [22].

Ожирение является независимым фактором риска развития ВТЭО. В рандомизированном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (WHI) у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) было отмечено 3-кратное увеличение риска ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [23].

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [24]. После обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестина с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [25]. По данным сравнительного исследования назначения комбинированной МГТ, содержащей дроспиренон или гидрогестерон, у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом было показано достоверное снижение веса через 6 мес терапии (с 74,2 до 72,4 кг в группе Э/ДДГ (p=0,03) и с 74,5 до 72,7 кг в группе Э/ДРСП (p=0,05)). Было отмечено улучшение показателей уровня глюкозы натощак (p<0,05) в обеих группах, улучшение показателей НОМА-IR (p=0,03) и MAGE было отмечено в группе Э/ДРСП (p<0,001) [26].

Частота СД 2 типа в популяции женщин составляет: в 40–44 года — 1,2%, в 45–49 лет — 2,4%, в 50–54 года — 4,2%, в 55–59 лет — 9,4% [27]. Своевременное начало МГТ может отложить риск развития СД 2 типа. По данным WHI, терапия КЭЭ + МПА статистически значимо снижала заболеваемость СД 2 типа — на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94; P=0,005), что соответствует снижению на 16 случаев в пересчете на 10 000 женщин-лет. В когорте монотерапии КЭЭ число новых диагнозов СД 2 типа сократилось на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,98), что соответствует снижению на 21 случай в пересчете на 10 000 женщин-лет [28].

По данным метаанализа 107 исследований, МГТ снижает риск развития СД 2 типа на 30% (ОР=0,7; ДИ 95%=0,6–0,9), а при уже имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы натощак и НОМА-IR, а также наблюдается улучшение липидного профиля и снижение АД, наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД2 типа не было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистой смертности [29].

При СД 2 типа предпочтителен пероральный вид МГТ, при отсутствии противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы [30].

Благоприятный эффект МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Таким образом, МГТ может быть рассмотрена в качестве терапии менопаузальных симптомов у пациенток с СД 2 типа.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4), тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в табл. 4.1 [31].

Ключевые положения

- Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа.
- Совместно с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни.
- У пациенток с СД 2 типа предпочтительна пероральная МГТ. При наличии противопоказаний к пероральному приему или повышенного риска тромбозов возможно использовать трансдермальные формы МГТ.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы.
- МГТ имеет положительный эффект на гликемический профиль как у женщин без СД, так и у женщин с СД 2 типа.

Таблица 4.1. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

Группа препаратов	Комбинированная МГТ		Только эстроген-содержащая МГТ		Тиболон	Локальная МГТ
	ПО Э/Г	ТД Э/Г	ПО Э	ТД Э		
Пероральная сахароснижающая терапия	1	1	1	1	1	1
Инсулинотерапия	1	1	1	1	1	1
L-T4*	1	1	1	1	1	1
Тиреостатики	1	1	1	1	1	1
Агонисты дофамина**	2	2	2	2	2	1

Примечание: цифра 1 — прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. Цифра 2 — прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться титрация одного/двух компонентов.

*При инициации терапии L-T4 может потребоваться коррекция его дозировки во избежание фибрилляции предсердий и остеопороза.

**Прием МГТ не влияет на размер микро/макропролактиномы.

РАЗДЕЛ 5.**МГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ,
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН, ВЕНОЗНЫМИ ЭМБОЛИЯМИ****5.1. Состав МГТ и риск венозных тромбоемболических осложнений.**

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) — тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочных артерий (ТЭЛА) [32, 33]. Однако этот эффект, отмеченный в рандомизированных контролируемых исследованиях и выполненных на их основе метаанализах, может быть во многом связан с назначением достаточно «тромбогенных» препаратов на основе КЭЭ и МПА, а также с несвоевременным началом МГТ.

Так, по данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай-контроль», назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском ВТЭО. Для перорального эстрадиола было отмечено достоверное повышение риска ВТЭО, и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск ВТЭО не увеличивался ни при циклическом, ни при монофазном комбинированном режиме МГТ вне зависимости от дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ, назначение комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном не было связано с увеличением риска ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечены достоверное снижение риска ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [34].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола в низких (<50 мкг/сут) и более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с гестагеном в циклическом или непрерывном режиме риск ВТЭО не увеличивался [34–37]. При этом, с одной стороны, есть свидетельства, что трансдермальный путь поступления эстрогенов ассоциируется с более низким риском ВТЭО, чем его пероральный прием, с другой — есть указание на отсутствие различий [34, 35, 38–40]. Надлежащие рандомизированные контролируемые или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В крупном исследовании реальной клинической практики EURAS-HRT (более 30 000 женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности дроспиренон-содержащих препаратов для МГТ в отношении ВТЭО. Риск ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск серьезных артериальных тромбоемболических событий (главным образом острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта) был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ (детального сопостав-

ления по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [41].

В целом современная низкодозированная и ультра-низкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [34, 40]. Однако оценка пользы и риска назначения МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия факторов риска ВТЭО.

По данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай-контроль», не было отмечено увеличения риска ВТЭО для тиболона [34].

Локальная терапия эстрадиолом симптомов ГУМС не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у всех категорий пациенток [31].

ЛНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована как компонент МГТ. По данным исследований, применение ЛНГ-ВМС не приводило к повышению риска ВТЭО [41, 42].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других тромботических рисков. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других сердечно-сосудистых осложнений, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [32,43,44].

**5.2 МГТ в различных клинических ситуациях,
связанных с тромбозами.****Венозные тромбозы.**

При остром ТГВ и/или ТЭЛА МГТ противопоказана.

Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [31, 45, 46]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [37, 39].

При тяжелых менопаузальных симптомах помимо локального применения эстрогенов не исключается возможность использования наименьшей эффективной дозы трансдермального эстрадиола (≤ 50 мкг/сут) или ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [36, 37, 45, 46]. Также не исключено, что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у отдельных категорий больных с низким риском рецидива венозных тромбозов [37].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) и ТГВ в анамнезе [47]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия факторов риска ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

В исследованиях по оценке риска ТГВ и/или ТЭЛА после перенесенного ТПВ не проводится разделение между тромбозом неварикозных и тромбозом варикозных поверхностных вен (варикотромбофлебитом). Варикотромбофлебит в первую очередь обусловлен наличием варикозного расширения вен, которое может быть устранено задолго до назначения МГТ.

Варикотромбофлебит в анамнезе следует считать ограничением для назначения МГТ при прямом указании на ТПВ в анамнезе как на противопоказание к применению в инструкции к конкретному препарату для МГТ.

Варикозное расширение вен

Наличие варикозного расширения вен не является противопоказанием к МГТ и не должно влиять на принятие решения о назначении МГТ. На сегодняшний день нет данных, что МГТ увеличивает риск развития тромбоза варикозно измененных вен (варикотромбофлебита). Проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей перед назначением МГТ не требуется.

Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [39]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных факторов риска тромбозов [47].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII) [48, 49]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета на проведение пероральной МГТ на фоне бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [31, 40, 50]. Обследование на наличие тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников 1 степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск ВТЭО, однако не является основанием для запрета МГТ [17, 37, 51].

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [37, 39, 49].

Ограничением для применения конкретного препарата является указание на семейный тромботический анамнез и/или наличие определенных тромбофилий как противопоказание к применению в инструкции.

5.3 МГТ при хирургических вмешательствах и госпитализации с острым нехирургическим заболеванием

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [52]. При повышенном риске ВТЭО профилактика антикоагулянтами нивелирует потенциальный протромботический эффект гормональных препаратов. При стратификации риска ВТЭО у подобных больных продолжение МГТ рекомендуется рассматривать как дополнительный фактор риска ВТЭО.

РАЗДЕЛ 6. МГТ У ПАЦИЕНТОК С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 1998 г. исследование HERS, первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестинном для вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) среди женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило пользы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [53].

Более поздний метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ (большинство из которых принимали перорально), не выявил значительного увеличения смертности от всех причин, смертности от ССЗ или ИМ на фоне МГТ как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ подгрупп, основанный на сроках начала МГТ, показал:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, были более низкая смертность (ОР=0,70; 95% ДИ=0,52–0,95) и меньшее количество сердечно-сосудистых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти и несмертельного ИМ) (ОР=0,52; 95% ДИ=0,29–0,96) [33];
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск инсульта повышался без какого-либо влияния на смертность или другие исходы ССЗ [33].

В настоящее время старт МГТ не рекомендован женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [40], а ИМ является противопоказанием к МГТ.

Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы уже упомянутого исследования HERS по его результатам заключают, что, учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, уже получающим это лечение, может быть целесообразно продолжить его [53]. Метаанализ, включивший 5766 пациенток с уже имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, ИМ, стенокардии или реваскуляризации у этой категории больных на фоне МГТ был низок (табл. 6.1). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение

Таблица 6.1. Риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований)

Результаты	Вторичная профилактика
Смерть от всех причин	ОР=1,04 (95% ДИ=0,87–1,24)
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	ОР=1,00 (95% ДИ=0,78–1,29)
Инфаркт миокарда	ОР=0,98 (95% ДИ=0,81–1,18)
Стенокардия	ОР=0,91 (95% ДИ=0,74–1,12)
Реваскуляризация	ОР=0,98 (95% ДИ=0,63–1,53)
Инсульт	ОР=1,09 (95% ДИ=0,89–1,33)

МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально совместно кардиологом и гинекологом [33].

Пациенткам с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В исследовании WHI повышенный риск ишемического инсульта был отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР=1,37; 95% ДИ=1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР=1,35; 95% ДИ=1,07–1,70), независимо от исходного риска пациента [54, 55]. В метаанализе 4 исследований, включивших 719 участниц без сердечно-сосудистых заболеваний, риск инсульта повышался (ОР=1,32; 95% ДИ=1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В метаанализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5172 участницы в 5 исследованиях), была отмечена тенденция к увеличению риска инсульта (табл. 6.1) [33].

Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время недостаточно данных для стратификации риска применения МГТ по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивной болезни коронарных артерий, спонтанной диссекции коронарных артерий, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции коронарных артерий из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того факта, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий — женщины.

При симптомах ГУМС женщинам с сердечно-сосудистыми заболеваниями может применяться локальная терапия эстриолом [4, 18, 56]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях эстрогенов для локального применения содержатся те же противопоказания, что и у эстрогенов для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [45]. Эстриол при локальном применении имеет минимальную системную абсорбцию и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрогена сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [57, 58]. Несколько крупных обсервационных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак при использовании локальной МГТ эстриолом [59, 60].

Ключевые положения

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаккой. Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться негормональная терапия.
- У пациенток с развившейся в процессе МГТ ИБС, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.

РАЗДЕЛ 7.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

7.1 Дислипидемии

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень ЛВП, а также снизить уровень ОХС, ХС-ЛНП и Лп(а) [61–63]. Следует отметить, что Лп(а) является независимым фактором риска ССЗ, и в частности повторного ишемического инсульта [64, 65]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, тогда как МГТ достоверно его снижает [66]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [67], а в других работах не было обнаружено существенной разницы в ТГ между двумя группами принимающих плацебо и МГТ [62, 68–76].

В целом МГТ рассматривается как терапия, связанная с благоприятными изменениями параметров липидов как при кратковременном, так и при длительном применении у женщин в постменопаузе. Однако есть особенности, связанные с дозами препаратов и способом их доставки.

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [63]. Умеренное, но достоверное повышение уровня ТГ даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом, для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ или тиболон.

В то же время пероральная МГТ связана с положительным влиянием на уровень ХС-ЛНП, а концентрация именно этого проатерогенного фактора в наибольшей степени влияет на развитие атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротических бляшек (АСБ).

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный профиль, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС-ЛНП, более низким уровнем ТГ, чем стандартные дозы [77]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий в уровнях ОХС и ХС-ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, было обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС-ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС-ЛВП в плазме был связан с повышенным риском ишемических ССЗ [78]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного профиля, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния тиболона на липидный профиль. Метаанализ, проведенный в 2021 г., показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС-ЛВП и ТГ. Концентрации ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится ≥ 26 нед [79]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [80].

Имеются данные о повышенном риске ИБС у женщин, получавших комбинированную эстроген-гестагенную терапию, но не у женщин, получавших монотерапию эстрогенами [81]. К сожалению, ни в одном крупномасштабном РКИ липидный профиль не оценивался в зависимости от типа используемого прогестагена. Одно из обсервационных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятный эффект эстрогена на липидный профиль [82], а метаанализ, проведенный в 2017 г., показал, что не было существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [80].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный профиль, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [83].

Ключевые положения

- МГТ положительно влияет на липидный профиль у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного профиля на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ является более эффективной в снижении уровня ХС-ЛНП, чем трансдермальная.
- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозовая МГТ или тиболон.

7.2. Артериальная гипертензия

Специфичные для женщин факторы риска АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, преждевременную недостаточность яичников и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска ССЗ в пери- и постменопаузе [84–88].

При АГ, как и при других заболеваниях, выделяют половые и гендерные различия, которые оказывают влияние на эпидемиологию, патофизиологию и клиническое ведение.

В 2019 г. стандартизированная по возрасту распространенность АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст., и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире составила у женщин 32% [89]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [89]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [90], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин, чем у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [89–91].

Траектории АД в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [89,90]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопротекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспаление [88]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или медицинских вмешательств связано с повышенным бременем кардиометаболических факторов риска, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и холестерина в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска ССЗ [87, 88, 92, 93]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогена частично объясняет, почему уровень АД и риск АГ увеличиваются [88, 89]. Также в связи с резким снижением уровня прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение артериального давления (АД) [94].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [95]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет) с кардиометаболическим риском и АГ;
- кардиовазопротективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;

- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся эндотелиальной дисфункции может способствовать увеличению АД и риска ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативного влияния на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной эндотелиальной дисфункции у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выраженная чувствительность к натрию;
- более высокая частота воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое (по сравнению с мужчинами такого же возраста) увеличение артериальной жесткости. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая ригидность аорты, чем у мужчин, что, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, аортальной стенозу, что чаще встречается у женщин [96, 97].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и индекс массы тела [98]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [99]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [100, 101]. *В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить.* Решение от отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

Ключевые положения

- МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
- МГТ не назначается для первичной или вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

7.3. Курение

Курение значительно увеличивает опасность артериальных сердечно-сосудистых событий и является фактором риска злокачественных новообразований.

Курение не является фактором риска ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то что курение само по себе не является основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, *необходимо соблюдать осторожность при назначении пероральной МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения* [23, 102, 103].

Ключевые положения

- Необходимо информировать женщин о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на его прекращении.
- У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать с учетом совокупности всех факторов риска.

РАЗДЕЛ 8.

МГТ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

8.1. Атеросклероз периферических артерий

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет — 5,73%, в возрасте 56–60 лет — 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [104]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности АСБ [105].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск атеросклероза периферических артерий на 52%, как было показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [106]. У больных ишемической болезнью сердца в РКИ HERS и HERSII комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения количества событий, связанных с атеросклерозом периферических артерий [53, 107]. В одном из наблюдательных исследований было определено, что МГТ независимо от ее выбора снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [108]. В описательном обзоре Davies R.S. и соавт. в качестве механизма положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза обсуждается снижение уровня циркулирующих ЛПНП, повышение уровня ЛПВП и положительное воздействие на функцию эндотелия [109].

8.2. Хроническая сердечная недостаточность

В Российской Федерации, по данным популяционно-го исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет — 26,2%, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [112]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [113].

Ранняя менопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как было выявлено в метаанализе 3 наблюдательных исследований [114].

В РКИ после 10 лет лечения было выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в первые 7 мес в среднем после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, ХСН, инфаркта миокарда без какого-либо увеличения риска рака, ВТЭО или инсульта [115].

Пероральная терапия эстрогенами и комбинированная МГТ у пациенток 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ неишемической этиологии обеспечила статистически значимое снижение риска общей смертности на 40%, как было продемонстрировано в субанализе РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [116].

Субанализ РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВ ЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [117].

8.3. Фибрилляция предсердий

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрил-

ляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с 2-кратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [118]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, не принимающих варфарин, составила 3,5% для женщин по сравнению с 1,8% для мужчин [119]. Женщины с дополнительными факторами риска инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску инсульта, даже если они принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции был одинаков у обоих полов [120]. У женщины с ФП более выражена симптоматика и более тяжелые инсульты. В клинической практике женщины с ФП реже получают специализированную помощь, чаще применяется более консервативный подход [121, 122].

Наличие менопаузы увеличивает риск ФП на 82% [123].

Данные наблюдательного исследования BiomarCaRE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было связано с увеличением риска инсульта на 42%, инфаркта миокарда на 78%, а частота смертельных исходов возросла более, чем в 3,5 раза [124].

По данным субанализа РКИ WHI и наблюдательных исследований комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [123, 125–127].

Вклад трансдермальных и локальных форм эстрогенов в развитии ФП у женщин в период менопаузы не определен.

8.4. Патология клапанов сердца

Возможность назначения пероральной МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с патологией клапанов определяется наличием осложнений:

- при фибрилляции предсердий и тромбах в камерах сердца — МГТ противопоказана;
- при ХСН неишемической этиологии и отсутствии осложнений — МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [128].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными Клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

- Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сер-

дечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1. Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [31]:

КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

- При обращении женщины с жалобами на приливы, потливость, сердцебиения врачу-интернисту необходимо провести опрос с целью выявления взаимосвязи жалоб с возможными климактерическими нарушениями. Опрос должен включать сведения о дате последней самостоятельной менструации, нарушении регулярности менструального цикла и текущем приеме гормональной контрацепции или МГТ. В случае подозрения на связь жалоб с климактерическими расстройствами необходимо направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу.
- Назначение МГТ, коррекция дозы, смена ЛС, прекращение МГТ, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит врач акушер-гинеколог (Приложения 2 и 3).
- При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений МГТ врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.
- При выявлении/подозрении на наличие факторов сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний врачами акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Таблица. Критерии приемлемости назначения МГТ

	Комбинированная МГТ		Моно-терапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ	Примечания
	Перорально	Трансдермально	Перорально	Трансдермально			
Нарушения углеводного обмена							
СД	1	1	2	1	НП	1	
Венозные тромбозы и/или ТЭЛА							
Острый ТГВ/ТЭЛА	4	4	4	4	4	1	Под острыми ТГВ/ТЭЛА понимается период, требующий использования полной лечебной дозы антикоагулянта (основная фаза антикоагулянтной терапии, первые 3–6 мес).
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	4	3	4	3	4	1	При тяжелых менопаузальных симптомах во время лечения антикоагулянтами у отдельных больных можно рассмотреть трансдермальную или ультранизкодозированную пероральную МГТ; в большинстве случаев МГТ не следует использовать после отмены антикоагулянтов.
Тромбоз поверхностных вен (острый или в анамнезе)	3	3	3	3	НП	1	
Нетромботические хронические заболевания вен							
Нетромботические хронические заболевания вен (варикозное расширение вен, ретикулярные вены, телангиэктазы нижних конечностей)	1	1	1	1	1	1	
Тромбофилии							
Бессимптомная тромбофилия с высоким риском ВТЭО (дефицит протеина S, дефицит протеина C, дефицит антитромбина, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII)	3	2	3	2	НП	1	Необходимо учитывать ранее выявленную тромбофилию, рутинное обследование на тромбофилию перед назначением МГТ не требуется. Решение о возможности и составе МГТ следует принимать индивидуально на основании сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, дополнительных факторов риска ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ. По имеющимся данным, трансдермальные препараты для МГТ не повышают риск венозных тромбозов у пациенток с бессимптомной тромбофилией.
Антифосфолипидный синдром	4	3	4	3	4	1	Возможность МГТ не исключена у женщин с низкой или умеренной активностью заболевания, не имеющих дополнительных факторов риска венозных тромбозов.
Семейный анамнез тромбозов	2	2	2	2	2	1	Наличие родственника 1 степени родства, перенесшего венозный или артериальный тромбоз в возрасте до 50 лет.

Хирургические вмешательства и острые нехирургические заболевания с госпитализацией

Хирургическое вмешательство	1	1	1	1	1	1	Перед проведением хирургического вмешательства необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА в послеоперационном периоде по шкале Каприни. Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл по шкале Каприни. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале Каприни категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.
Острые нехирургические заболевания, требующие госпитализации	1	1	1	1	1	1	При госпитализации необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА по рекомендуемым шкалам (например, шкала Padua). Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл. Отмена МГТ при острых нехирургических заболеваниях, требующих госпитализации, не входящих в состав противопоказаний к МГТ, не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

ИБС	3	3	3	3	НП	1	При наличии ИБС старт МГТ не рекомендован. У пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально кардиологом и гинекологом совместно.
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторную ишемическую атаку (острое или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Факторы риска ССЗ							
Гиперлипидемия (кроме гипертриглицеридемии)	1	1	1	1	1	1	
Гипертриглицеридемия	3	2	3	2	2	1	При уровне ТГ > 4,5 ммоль/л не рекомендован старт МГТ, требуется коррекция уровня ТГ.
Артериальная гипертензия	1	1	1	1	1	1	МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
Курение	2	2	2	2	НП	1	У курящих особое внимание необходимо уделять совокупности факторов риска и с их учетом решение принимать индивидуально.

Другие заболевания/состояния

Атеросклероз периферических артерий	2	2	2	НП	НП	НП	
Хроническая сердечная недостаточность (неишемического генеза)	2	2	2	НП	НП	НП	
Фибрилляция предсердий	4	4	4	4	4	НП	

Категория 1 — отсутствие ограничений на использование МГТ;

Категория 2 — преимущества перевешивают риски;

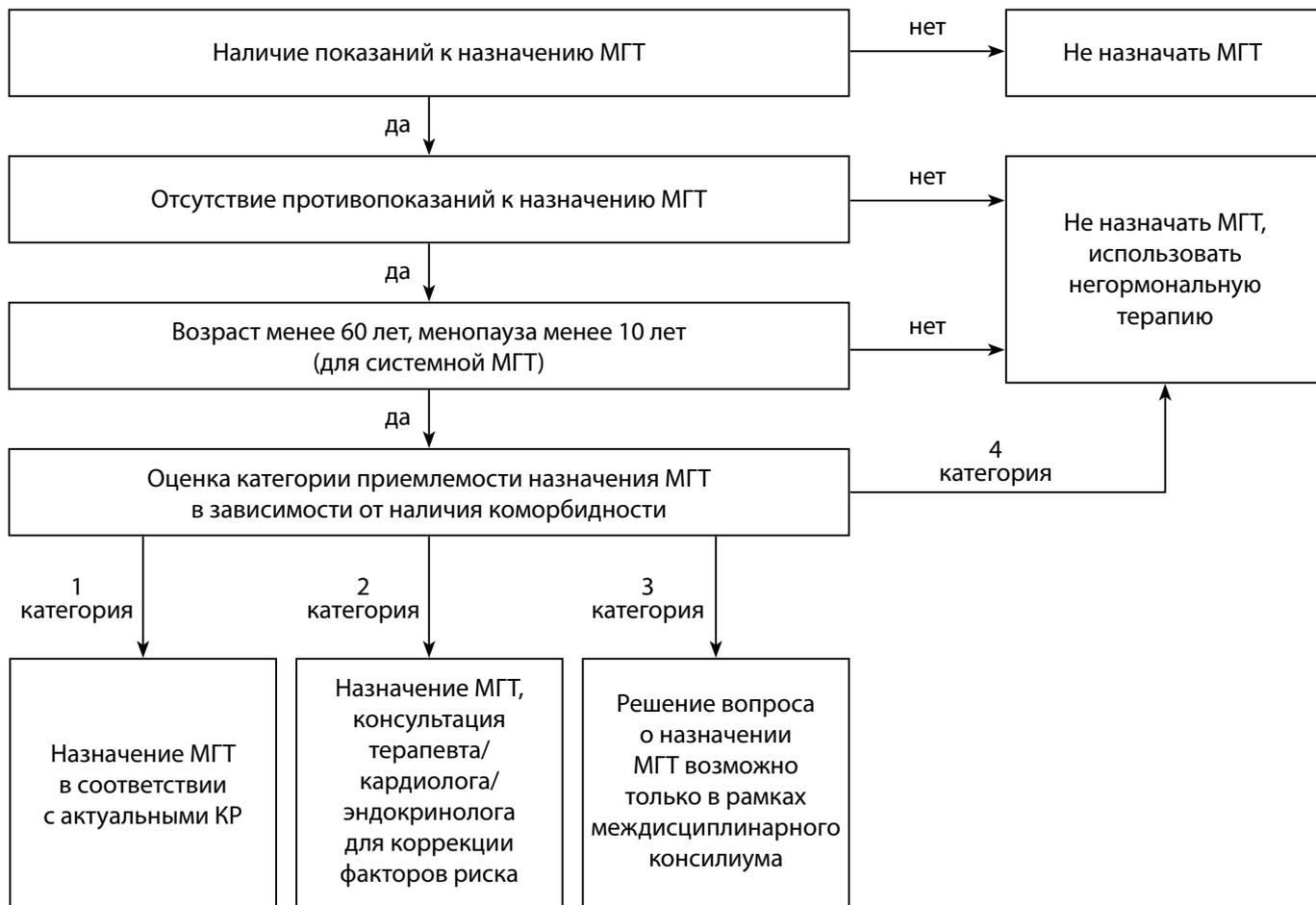
Категория 3 — риски, как правило, перевешивают преимущества;

Категория 4 — МГТ не должна использоваться.

НП — неприменимо из-за отсутствия данных.

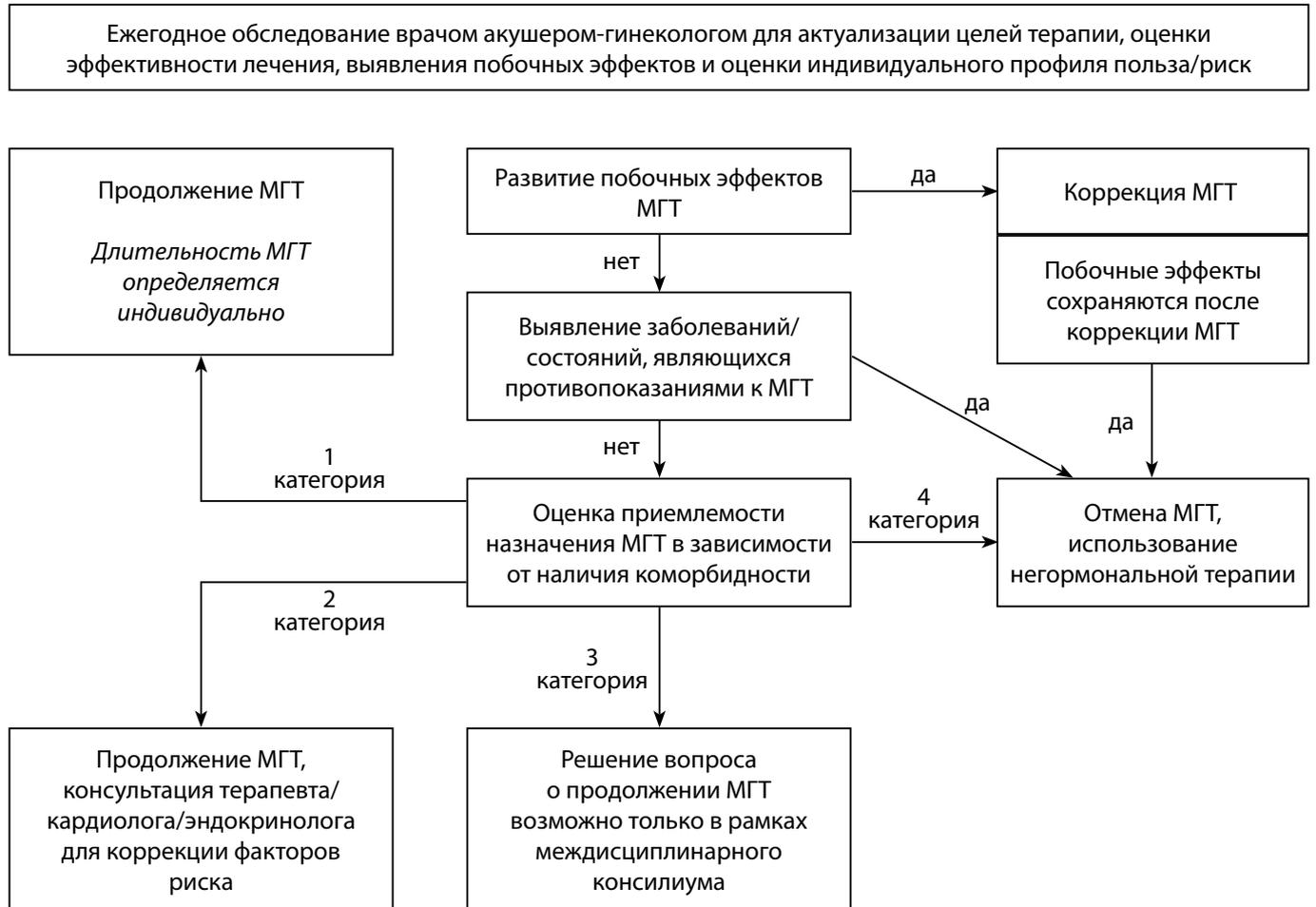
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Алгоритм принятия решения о назначении МГТ



ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Алгоритм принятия решения об отмене МГТ



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 дек. 2022 г. № N 4356-р Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023–2030 годы. [Decree of the Government of the Russian Federation No. 4356-p dated Dec 29, 2022 On the approval of the National Strategy for Action in the Interests of Women for 2023-2030. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691/ Ссылка активна на 16.08.2022.
- Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // ОРГЗДРАВ: новости, мнения. Вестник ВШОУЗ. — 2020. — Т. 6, — №4. — С. 23-53. [Ulumbekova GE, Khudova IYu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. *Healthcare management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2020;6(4):23-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
- Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;(163):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>
- Адамян Л.В., Ашрафян Л.А., Андреева Е.Н., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. — М.: 2021. 86 с. [Adamyan LV, Ashrafyan LA, Andreeva EN, et al. *Menopause and female climacteric states. Clinical Guidelines*. Moscow: 2021. 86 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2. Ссылка активна на 20.10.2023
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. *Menopause*. 2012;19(4):387-395. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springerplus*. 2015;4(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>
- Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, et al. The North American Menopause Society: from abstract to publication. *Menopause*. 2008;15(5):996-1001. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318166f026>
- Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2):142-149. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000736>
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. М.: 2015. С. 8-9. [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, et al. *Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines*. Moscow: 2015. P. 8-9. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073/. Ссылка активна на 20.10.2023
- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-1562. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-932. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000196>
- Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, et al. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213-223. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1711051>
- Prior JC. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment—Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis Obstet Gynecol*. 2011;(3):109-120.
- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):497-515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 392-426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392-426. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
- Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157417. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;(148):55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
- Grundey SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399-404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0513>
- Hu G. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608-617. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1096-6>
- Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project [published correction appears in *PLoS One*. 2015;10(5):e0128848]. *PLoS One*. 2014;9(9):e107294. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
- Cushman M. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1573>
- Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и менопауза В кн: под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. Ожирение у женщин — М.: Медицинское информационное агентство; 2017. С.233-268. [Grigoryan OR, Andreeva EN. *Obesity and menopause*. In: Melnichenko GA, Nikiforovskiy NK, editors. *Obesity among women*. Moscow: Medical information agency; 2017. P. 233-268. (In Russ.)].
- Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113-125. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0674>
- Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):265-274. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9554-7>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>

28. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-1368. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
29. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-554. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
30. Григорян О.Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №3. — С. 103-108. [Grigoryan OR. Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):103-108. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-824>
31. Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166(13):65-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>
32. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020;10(1):20631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>
33. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
34. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;2015(8):k4810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
35. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;307(6):1727-1745. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06647-5>
36. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>
37. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reprod Heal*. 2023;29(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>
38. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, et al. Comparative venous thromboembolic safety of oral and transdermal postmenopausal hormone therapies among women Veterans. *Menopause*. 2021;28(10):1125-1129. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001823>
39. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483-490. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001938>
40. Blondon M, Timmons AK, Baraff AJ, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
41. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349-356. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624>
42. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
43. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(2):e4944-e4944. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4944>
44. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Hear Vasc*. 2019;22(2):123-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.001>
45. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559>
46. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12763. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
47. Roach RE, Lijfering WM, van Hylckama Vlieg A, et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264-4269. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-518159>
48. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, et al. The effect of prothrombotic blood abnormalities on risk of deep vein thrombosis in users of hormone replacement therapy: a prospective case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(6):E106-113. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029610387587>
49. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-3500. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556>
50. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(2):217-225. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029616683802>
51. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-615. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.589>
52. Brighthouse D. Hormone replacement therapy (HRT) and anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;86(5):709-716. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/86.5.709>
53. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
54. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003;289(20):2673. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>
55. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425-2434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
56. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
57. Nevine ID, te West NID, Day RO, et al. Estril serum levels in new and chronic users of vaginal estril cream: A prospective observational study. *NeuroUrol Urodyn*. 2020;39(4):1137-1144. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.24331>
58. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
59. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2019;26(6):603-610. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
60. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
61. Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгущин Г.О., и др. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репродуктивного старения у женщин // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26. — №7. — С. 96-102. [Orlova IA, Plisyuk AG, Dolgushin GO, et al. Correlation between prolonged menopausal hormone therapy and indicators of vascular and replicative aging in women. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(7):96-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607196>

62. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, et al. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1996;11(6):835-842. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110615>
63. Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13(1):11-20. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850815>
64. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал.* — 2023. — Т. 28. — №5. — С. 5471. [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5471. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
65. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-2853. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
66. van Dam-Nolen DHK, van Dijk AC, Crombag GAJC, et al. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: The Plaque at RISK (PARISK) study. *Atherosclerosis.* 2021;329:22-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.004>
67. Stevenson JC, Chines A, Pan K, et al. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2329-2338. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2649>
68. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA.* 1995;273(3):199-208. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520270033028>
69. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of endurance exercise and hormone replacement therapy on serum lipids in older women. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(3):231-236. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x>
70. Bunyavejchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a double-blind placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2001;84(1):45-53.
71. Cayan F, Gen R, Akbay E, et al. The effect of hormone therapy and tibolone on glucose and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. *Turk Geriatr Derg.* 2011;14(1):19-25. Available from: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>
72. Cheng G, Liu J, Zhang Q, et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. *Int J Gynecol Obstet.* 1995;48(1):137-137. doi: [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)90284-8](https://doi.org/10.1016/0020-7292(95)90284-8)
73. Conard J, Basdevant A, Thomas JL, et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertil Steril.* 1995;64(5):957-962. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57909-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57909-6)
74. Conard J, Gompel A, Pelissier C, et al. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil Steril.* 1997;68(3):449-453. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00220-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00220-3)
75. Davidson MH, Maki KC, Marx P, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3315-3325. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3315>
76. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, et al. Combined continuous ethinyl estradiol/norethindrone acetate does not improve forearm blood flow in postmenopausal women at risk for cardiovascular events: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(7):963-970. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0321>
77. Casanova G, dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric.* 2015;18(1):86-93. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.940309>
78. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E248-E256. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
79. Lv C, Zhang W, Tan X, et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2021;169(2):105612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105612>
80. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;99(2):27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
81. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(10):821-828. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x>
82. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: The role of formulation, dose, and route of delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1245-1254. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab042>
83. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2020;135(2):82-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
84. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, et al. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: A presidential advisory from the American heart association. *Circulation.* 2022;145(23):82-88. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>
85. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-2438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
86. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(3):176-181. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000404>
87. Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2602-2618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>
88. Gerdtts E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(46):4777-4788. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
89. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-980. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
90. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2018;278(10304):190-196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030>
91. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol.* 2020;5(3):255. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
92. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J.* 2021;42(10):967-984. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
93. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):967-984. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
94. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric.* 2017;20(4):306-312. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>
95. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial hypertension in women: State of the art and knowledge gaps. *Hypertension.* 2023;80(6):1140-1149. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448>

96. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol*. 2014;30(7):756-764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.020>
97. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, et al. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *J Hypertens*. 2022;40(12):2373-2384. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003283>
98. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-1262. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
99. Issa Z, Seely EW, Rahme M, et al. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22(4):456-468. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000322>
100. Mancia (Chairperson) G, Kreutz (Co-Chair) R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *J Hypertens*. 2023;20(4):306-312. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
101. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №3. — С. 3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
102. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):772-780. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.772>
103. Blondon M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *Br J Haematol*. 2013;163(3):418-420. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12508>
104. Li Y, Zhao D, Wang M, et al. Association of menopause with risk of carotid artery atherosclerosis. *Maturitas*. 2021;143(3):171-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.007>
105. Schreinerlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression. *Atherosclerosis*. 2020;297(3):25-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023>
106. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000;160(16):2498-2502. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.16.2498>
107. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). [Erratum in: *JAMA*. 2002;288(9):1064]. *JAMA*. 2002;288(1):49-57. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>
108. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, et al. Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(3):411-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.10.012>
109. Davies RS, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The impact of hormone replacement therapy on the pathophysiology of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34(5):569-575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.06.002>
110. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
111. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406656>
112. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА –ХСН // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — №4. — С. 4-14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
113. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
114. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, et al. Association of age at menopause with incident heart failure: A prospective cohort study and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003769. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003769>
115. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(2):e6409-e6409. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6409>
116. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. BEST Investigators. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1238-1245. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00938-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00938-0)
117. Liu L, Klein L, Eaton C, et al. Menopausal hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women's health initiative randomized trials. *J Card Fail*. 2020;26(1):2-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>
118. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
119. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-1691. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438>
120. Dagres N, Nieuwlaet R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):572-577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.047>
121. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018;20(10):1565-1565. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euy067>
122. Thompson LE, Maddox TM, Lei L, et al. Sex differences in the use of oral anticoagulants for atrial fibrillation: A report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR®) PINNACLE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e005801. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005801>
123. Lee J, Kim Y, Park H, et al. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study. *J Clin Med*. 2021;10(23):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>
124. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the Biomarker Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-1597. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981>
125. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(6):1108-1116. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>
126. Tsai W-C, Haung Y-B, Kuo H-F, et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2016;6(1):24132. doi: <https://doi.org/10.1038/srep24132>
127. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, et al. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):1954-1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>
128. Fleury MA, Clavel MA. Sex and race differences in the pathophysiology, diagnosis, treatment, and outcomes of valvular heart diseases. *Can J Cardiol*. 2021;37(7):980-991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>

Рукопись получена: 10.10.2023. Одобрена к публикации: 25.10.2022. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Орлова Яна Артуровна**, д.м.н. [Yana A. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>;
e-mail: 5163002@bk.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; e-mail: info@scardio.ru

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор [Gennady T. Sukhikh, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; e-mail: secretariat@oparina4.ru

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Serov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>; e-mail: v_serov@oparina4.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; e-mail: info@rae-org.ru

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор [Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; e-mail: arut@osn.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор [Igor A. Suchkov, MD, PhD, Professor]; e-mail: suchkov_med@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

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Дудинская Екатерина Наильевна, д.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

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

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., профессор [Igor S. Yavelov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2816-1183>; e-mail: yavelov@yahoo.com

Виллевалде Светлана Вадимовна, д.м.н. [Svetlana V. Villevalde, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-2962>; e-mail: villevaldes@mail.ru

Илюхин Евгений Аркадьевич, к.м.н. [Evgeniy A. Ilyukhin, MD, PhD]; e-mail: iluhin-e@yandex.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор [Natalya A. Koziolova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7003-5186>; e-mail: nakoziolova@mail.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д.м.н., профессор [Igor V. Sergienko MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1534-3965>; e-mail: igorcadio@mail.ru

Сметник Антонина Александровна, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор [Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Орлова Я.А., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Явелов И.С., Ярмолинская М.И., Виллевалде С.В., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Илюхин Е.А., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Сметник А.А., Тапильская Н.И. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского кардиологического общества, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Ассоциации флебологов России // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 115-136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13394>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shlyakhto EV, Sukhikh GT, Serov VN, Dedov II, Arutyunov GP, Suchkov IA, Orlova YA, Andreeva EN, Yureneva SV, Yavelov IS, Yarmolinskaya MI, Villevalde SV, Grigoryan OR, Dudinskaya EN, Ilyukhin EA, Koziolova NA, Sergienko IV, Smetnik AA, Tapilskaya NI. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):115-136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13394>