

TOM 69 N°6 2023  
2023 VOL. 69 ISS. 6

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

Problems of Endocrinology

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Эндокринологический  
научный центр



Российская  
ассоциация эндокринологов



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

**УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:**

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

**«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»**

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

**ИНДЕКСАЦИЯ:**

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

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

# Проблемы Эндокринологии

Том 69, №6

Ноябрь-Декабрь

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 21.11.2023 г.  
Подписано в печать 30.12.2023 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	<b>0.6</b>
	SJR 2021	<b>0.135</b>
	SNIP 2021	<b>0.365</b>

## EDITORIAL CONTACT

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

## PRINTING HOUSE

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

## SUBSCRIPTION

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

## PUBLICATION ETHICS

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

# Problems of Endocrinology

Vol. 69 Issue 6

November-December

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. Rummyantsev, 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>Ж.Е. Белая, О.О. Голоунина, И.И. Ситкин, Л.Я. Рожинская, М.В. Дегтярев, Д.А. Трухина, Е.В. Бондаренко, А.М. Лапшина, Е.О. Мамедова, Е.Г. Пржиалковская, В.В. Вакс, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов</p> <p><b>ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДВУСТОРОННЕГО СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЯХ И МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА</b></p>	<p>Belaya Z.E., Golounina O.O., Sitkin I.I., Rozhinskaya L.Y., Degtyarev M.V., Trukhina D.A., Lapshina A.M., Bondarenko E.V., Mamedova E.O., Przhiyalkovskaya E.G., Vaks V.V., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Dedov I.I.</p> <p><b>DIAGNOSTIC VALUE OF BILATERAL INFERIOR PETROSAL SINUS SAMPLING IN VARIOUS MODIFICATIONS AND METHODS OF RADIATION AND RADIONUCLIDE IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACTH-DEPENDENT ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM</b></p>
<p>А.С. Ермолаева, В.В. Фадеев</p> <p><b>АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ</b></p>	<p>Ermolaeva A.S., Fadeyev V.V.</p> <p><b>TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: EFFICACY OF GLUCOCORTICOID THERAPY, A RETROSPECTIVE ANALYSIS</b></p>
<p>Н.Н. Катамадзе, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ</b></p>	<p>Katamadze N.N., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>FEATURES OF WATER-ELECTROLYTE BALANCE IN PERSONS OF THE OLDER AGE GROUP</b></p>
<p>Т.Н. Маркова, Е.В. Косова, Н.К. Мищенко</p> <p><b>НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК</b></p>	<p>Markova T.N., Kosova E.V., Mishchenko N.K.</p> <p><b>PITUITARY DISORDERS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC RENAL FAILURE</b></p>
<p>П.А. Захарова, И.А. Иловайская, С.А. Терпигорев, И.В. Комердус, А.Ю. Луговская</p> <p><b>РАЗВИТИЕ САРКОИДОЗА ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА</b></p>	<p>Zakharova P.A., Ilovayskaya I.A., Terpigorev S.A., Komerdus I.V., Lugovskaya A.Y.</p> <p><b>DEVELOPMENT OF SARCOIDOSIS AFTER SUCCESSFUL TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE</b></p>
<p>Н.Н. Катамадзе, А.А. Цкаева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.В. Тарбаева</p> <p><b>ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОФИЗИТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ</b></p>	<p>Katamadze N.N., Tskaeva A.A., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Tarbaeva N.V.</p> <p><b>DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TACTICS OF MANAGING A PATIENT WITH PRIMARY HYPOPHYSITIS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE</b></p>
<p>А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, Л.И. Лепешкина, В.А. Иоутси, М.Ю. Дроков, С.Ю. Воротникова, Л.И. Астафьева, Л.К. Дзеранова</p> <p><b>ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРОЛАКТИНОМ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ: ОТ ПЕРСПЕКТИВ К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b></p>	<p>Shutova A.S., Pigarova E.A., Lepeshkina L.I., Ioutsi V.A., Drovok M.Y., Vorotnikova S.Y., Astafyeva L.I., Dzeranova L.K.</p> <p><b>OVERCOMING THERAPY RESISTANCE IN PROLACTINOMAS: FROM PERSPECTIVES TO REAL CLINICAL PRACTICE</b></p>
<p>Д.А. Трухина, Е.О. Мамедова, А.Г. Никитин, Ф.А. Кошкин, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко</p> <p><b>МИКРОРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА И ИХ ФЕНОКОПИЯМИ</b></p>	<p>Trukhina D.A., Mamedova E.O., Nikitin A.G., Koshkin P.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.</p> <p><b>PLASMA MIRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH GENETICALLY CONFIRMED MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME AND ITS PHENOCOPIES</b></p>
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES
<p>Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, А.И. Робертус, Ю.А. Колосов, И.С. Крысанов, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.В. Горбунова, И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, Е.В. Макарова, Е.В. Павлова, Р.А. Кудрин, О.В. Иванова</p> <p><b>ЭВОЛЮЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕ</b></p>	<p>Kurkin D.V., Bakulin D.A., Robertus A.I., Kolosov Y.A., Krysanov I.S., Morkovin E.I., Strygina A.V., Gorbunova J.V., Makarenko I.E., Drai R.V., Makarova E.V., Pavlova E.V., Kudrin R.A., Ivanova O.V.</p> <p><b>EVOLUTION OF INSULIN THERAPY: PAST, PRESENT, FUTURE</b></p>
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
<p>М.А. Тюльпаков, Е.В. Нагаева, Н.Ю. Калинин, О.Б. Безлепкина</p> <p><b>ОЦЕНКА СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ В СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ</b></p>	<p>Tiulpakov M.A., Nagaeva E.V., Kalinchenko N.Y., Bezlepkin O.B.</p> <p><b>A PROMISING APPROACH FOR THERAPY CONTROL IN CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA</b></p>
<p>Ю.В. Аверьянова, Н.Ю. Калинин, Д.Н. Бровин, Е.Е. Петряйкина, А.Н. Тюльпаков</p> <p><b>ГАНГЛИОНЕЙРОМАТОЗ КИШЕЧНИКА КАК РАННЯЯ ЭКСТРАЭНДОКРИННАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2В ТИПА (МЭН 2В)</b></p>	<p>Averianova J.V., Kalinchenko N.Y., Brovin D.N., Petryaykina E.E., Tiulpakov A.N.</p> <p><b>INTESTINAL GANGLIONEUROMATOSIS AS AN EARLY EXTRA-ENDOCRINE MANIFESTATION OF TYPE 2B MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA</b></p>
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ	REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
<p>Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, М.С. Панкратова, Е.В. Логинова</p> <p><b>РЕПЛИКАТИВНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА</b></p>	<p>Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Pankratova M.S., Loginova E.V.</p> <p><b>REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL AGEING MECHANISMS AMONG FEMALES WITH TURNER SYNDROMES</b></p>
<p>Ю.С. Абсатарова, Е.Н. Андреева, Ю.С. Евсеева, Т.А. Зеленкова-Захарчук, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, Р.К. Михеев</p> <p><b>ЭНДОКРИННЫЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С АМЕНОРРЕЕЙ</b></p>	<p>Absatarova Y.S., Andreeva E.N., Evseeva Y.S., Zelenkova-Zakharchuk T.A., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K.</p> <p><b>ENDOCRINE AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH AMENORRHEA</b></p>

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДВУСТОРОННЕГО СЕЛЕКТИВНОГО ЗАБОРА КРОВИ ИЗ НИЖНИХ КАМЕНИСТЫХ СИНУСОВ В РАЗЛИЧНЫХ МОДИФИКАЦИЯХ И МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ И РАДИОНУКЛИДНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

© Ж.Е. Белая<sup>1\*</sup>, О.О. Голоунина<sup>1</sup>, И.И. Ситкин<sup>1</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>1</sup>, М.В. Дегтярев<sup>1</sup>, Д.А. Трухина<sup>1</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>1</sup>, А.М. Лапшина<sup>1</sup>, Е.О. Мамедова<sup>1</sup>, Е.Г. Пржиялковская<sup>1</sup>, В.В. Вакс<sup>2</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>, И.И. Дедов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Great Western Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

**ЦЕЛЬ.** Проанализировать диагностические возможности метода двустороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов (НКС) в различных модификациях в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма, а также определить чувствительность и специфичность методов топической диагностики в визуализации АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей (НЭО).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено одноцентровое одномоментное диагностическое исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены пациенты с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом без визуализации аденомы гипофиза на МРТ или с аденомами размерами менее 6 мм. Всем пациентам выполнен селективный забор крови из НКС с введением десмопрессина в качестве стимуляционного агента, оценкой градиента пролактина и расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения или без него. Топическая диагностика АКТГ-продуцирующей опухоли включала проведение МРТ гипофиза, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) внутренних органов с контрастным усилением и/или планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом. Диагноз верифицировался по результатам иммуногистохимического исследования или достижения ремиссии болезни Иценко–Кушинга (БИК) после нейрохирургического лечения. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Доверительные интервалы рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора JavaStat.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выполнено 230 селективных заборов у 228 пациентов (166 женщин, 62 мужчин), верифицировано 178 больных с БИК и 50 — с АКТГ-эктопированным синдромом. Результативность катетеризации НКС составила 96,9%. Чувствительность селективного забора крови из НКС без расчета АКТГ/пролактин-нормализованного отношения (n=70) составила 95,9% (95% ДИ 86,3–98,9), специфичность — 92% (95% ДИ 75,0–97,8), для метода селективного забора крови с дополнительным определением АКТГ/пролактин-нормализованного отношения (n=51) — 97,3% (95% ДИ 86,2–99,5) и 93,8% (95% ДИ 71,7–98,9) соответственно. Применение метода МРТ для данной выборки пациентов в верификации БИК имеет чувствительность 60,2% (95% ДИ 52,6–67,5) и специфичность 59,2% (95% ДИ 44,2–73,0). МСКТ имеет чувствительность 74% (95% ДИ 59,7–85,4), специфичность 100% (95% ДИ 97,95–100). Для сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО чувствительность составила 73,3% (95% ДИ 44,9–92,2), специфичность — 100% (95% ДИ 95,3–100).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Метод двустороннего селективного забора крови из НКС со стимуляцией десмопрессином и определением концентрации пролактина для контроля положения катетера, а также дополнительным расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения является оптимальным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма. Пациенты с верифицированным АКТГ-эктопированным синдромом по результатам селективного забора крови должны быть дополнительно направлены на сцинтиграфию с ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом и МСКТ для установления локализации НЭО.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Иценко–Кушинга (БИК); АКТГ-эктопированный синдром; нейроэндокринная опухоль (НЭО); гиперкортицизм; селективный забор крови; мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ); соматостатин-рецепторная сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ.

## DIAGNOSTIC VALUE OF BILATERAL INFERIOR PETROSAL SINUS SAMPLING IN VARIOUS MODIFICATIONS AND METHODS OF RADIATION AND RADIONUCLIDE IMAGING IN THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACTH-DEPENDENT ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM

© Zhanna E. Belaya<sup>1\*</sup>, Olga O. Golounina<sup>1</sup>, Ivan I. Sitkin<sup>1</sup>, Liudmila Ya. Rozhinskaya<sup>1</sup>, Mikhail V. Degtyarev<sup>1</sup>, Diana A. Trukhina<sup>1</sup>, Anastasia M. Lapshina<sup>1</sup>, Ekaterina V. Bondarenko<sup>1</sup>, Elizaveta O. Mamedova<sup>1</sup>, Elena G. Przhiyalkovskaya<sup>1</sup>, Vladimir V. Vaks<sup>2</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Great Western Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

**AIM:** To analyze the diagnostic performance of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) with desmopressin as a stimulation agent and prolactin measurements to control catheter position with or without the ACTH/prolactin normalized ratio calculation in the differential diagnosis of ACTH-dependent endogenous hypercortisolism, and the diagnostics performance of ectopic ACTH-syndrome (EAS) visualization.

**MATERIALS AND METHODS:** A single-center diagnostic study with a retrospective analysis of the data was carried out. The study included patients with ACTH-dependent endogenous hypercortisolism with no visualization of pituitary adenoma on MRI or adenoma sizes less than 6 mm. All patients underwent BIPSS with and without calculation of the ACTH/prolactin normalized ratio. Visualization of an EAS included pituitary MRI (to exclude EAS), whole-body CT scan with contrast, and somatostatin receptor scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotide and CT ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotide SPECT). The final verification was based on immunohistochemical confirmation of the tumor or stable remission of Cushing's disease (CD) after surgical treatment. Statistical data processing was carried out by using IBM SPSS Statistics 23. Confidence intervals were calculated using the JavaStat online calculator.

**RESULTS:** 230 BIPSS were performed in 228 patients (166 women, 62 men), of which 178 patients were verified as CD and 50 cases were EAS of various localization. The effectiveness of catheterization of petrosal sinuses was 96.9%. The sensitivity of BIPSS without ACTH/prolactin ratio calculation ( $n=70$ ) was 95.9% (95% CI 86.3–98.9), specificity was 92% (95% CI 75.0–97.8), for the BIPSS with additional determination of ACTH/prolactin-normalized ratio ( $n=51$ ) — 97.3% (95% CI 86.2–99.5) and 93.8% (95% CI 71.7–98.9), respectively. The use of the MRI method for this sample of patients had a sensitivity of 60.2% (95% CI 52.6–67.5), specificity of 59.2% (95% CI 44.2–73.0), the total body CT with contrast has a sensitivity of 74% (95% CI 59.7–85.4), specificity of 100% (95% CI 97.95–100). The diagnostic accuracy for  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotide SPECT in NET visualization has a sensitivity of 73.3% (95% CI 44.9–92.2), specificity of 100% (95% CI 95.3–100).

**CONCLUSION:** BIPSS with desmopressin stimulation and prolactin measurements to control catheter position, as well as the additional calculation of the ACTH/prolactin-normalized ratio, is an optimal method for the differential diagnosis of EAS. Patients who are identified an EAS on BIPSS may be further referred for  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotide SPECT and CT for tumor visualization.

**KEYWORDS:** Cushing's disease; ectopic ACTH syndrome; neuroendocrine tumor (NET); hypercortisolism; inferior petrosal sinus blood sampling; multispiral computed tomography; somatostatin-receptor scintigraphy; SPECT/CT.

## ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм — одно из наиболее тяжелых эндокринных заболеваний, клинические проявления которого обусловлены длительным воздействием на организм избыточного количества кортизола [1]. В 80% случаев причина заболевания — АКТГ-секретирующая аденома гипофиза (болезнь Иценко–Кушинга (БИК)). Значительно более редким вариантом АКТГ-зависимого гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный избыточной продукцией АКТГ, реже кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), нейроэндокринной опухолью (НЭО) различной локализации. Бронхолегочные карциноиды диагностируются примерно в 61% случаев, в 11% источником заболевания являются НЭО средостения [2]. АКТГ-секретирующие НЭО могут локализоваться в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, почке. Эктопическая продукция АКТГ обнаруживается также при опухолях эндокринных желез, например при феохромоцитоме и медуллярном раке щитовидной железы [3].

Определенную сложность представляет дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма. В первую линию диагностического поиска АКТГ-продуцирующих опухолей обычно входит такой метод исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ остается ведущим методом лучевой диагностики опухолей гипофиза, однако по-прежнему имеет недостаточную чувствительность для выявления АКТГ-продуцирующих микроаденом. Кроме того, до 20% населения могут быть носителями гормонально-неактивных аденом гипофиза [4]. Таким образом, выявление микроаденомы гипофиза, особенно менее 5–6 мм в диаметре, необязательно означает, что найдена причина эндогенного гиперкортицизма, а пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом нередко могут иметь опухоль гипофиза в сочетании с карциноидной опухолью другой локализации [3].

Консенсус по диагностике и ведению пациентов с БИК, а также российские клинические рекомендации рекомендуют при наличии образования гипофиза 6–9 мм и более устанавливать диагноз БИК, не требуя проведения дополнительных тестов [5, 6]. Точность порогового значения размера опухоли 6 мм в дифференциальной диагностике БИК и АКТГ-эктопированного синдрома изучена в работе Yogi-Morren D. и соавт. [7]. В исследование включены 130 пациентов, из них у 104 больных верифицирована БИК, у 26 — АКТГ-эктопированный синдром. Аденома гипофиза визуализировалась у 71/104 (68,3%) и 6/26 (23%) пациентов со средними размерами образования 8 мм (2–31 мм) и 5 мм (3–14 мм) соответственно. Наличие опухоли гипофиза более 6 мм имело чувствительность 40% и специфичность 96% в диагностике БИК, то есть всего 4% пациентов с аденомами более 6 мм имели эктопическую продукцию АКТГ.

В последнее время ведется активный поиск надежных биомаркеров, позволяющих проводить минимально инвазивную раннюю диагностику и дифференциальную диагностику эндогенного гиперкортицизма и его АКТГ-зависимых форм. Так, проведен ряд исследований оценки уровня экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, в том числе выявлены различно экспрессирующиеся циркулирующие микроРНК в плазме крови у пациентов с БИК и АКТГ-эктопированным синдромом [8, 9].

Другим перспективным подходом для ранней дифференциальной диагностики может являться изучение опухолеспецифических различий в процессинге, синтезе и экспрессии различных пептидов, их предшественников и других низкомолекулярных непептидных соединений, которые возможно исследовать и выявить с помощью протеомного анализа. Ранние исследования продемонстрировали высокие концентрации предшественников АКТГ в плазме у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, свидетельствующие о том, что

в АКТГ-продуцирующих НЭО проопиомеланокортин, предшественник АКТГ, не подвергается нормальному посттрансляционному процессингу [10].

Параллельно совершенствуются неинвазивные методы визуализации АКТГ-продуцирующих опухолей, такие как мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ), позволяющая увидеть различные по плотности структуры, планарная сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), которая дает полное представление об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности, совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ), дающая информацию о метаболизме, функциональной активности образований [11]. Чувствительность и специфичность всех доступных методов диагностики напрямую зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование, технических характеристик оборудования и, следовательно, сильно варьируют между медицинскими центрами. Несмотря на большое количество доступных современных методов лучевой и радионуклидной диагностики, неоднократно проведенные исследования, зачастую не удается выявить локализацию опухоли. Необходимо отметить, что топический поиск источника эктопической продукции АКТГ оправданно проводить только после верификации диагноза по результатам селективного забора крови из нижних каменистых синусов (НКС) ввиду того, что определение локализации опухоли до проведения селективного забора обладает низкой чувствительностью и специфичностью.

На сегодняшний день метод двустороннего селективного забора крови из НКС с определением градиента АКТГ центр/периферия до и после введения стимуляционного агента признан «золотым стандартом» среди всех методов дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма [12, 13]. С момента внедрения метод претерпел значительные изменения и усовершенствования с целью повышения диагностической точности. Так, помимо стимуляционного агента проводится контроль положения катетеров с определением градиента пролактина, применяются различные стимуляционные агенты (кортиколиберин, десмопрессин и их комбинация), расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения, а также комбинация селективного забора крови из НКС с гибридными методами функциональной и топической визуализации [14, 15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования** — проанализировать диагностические возможности двустороннего селективного забора крови из НКС в различных модификациях в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма, а также определить чувствительность и специфичность различных методов топической диагностики в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

**Место проведения.** Исследование проведено на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

**Время исследования.** В исследование включены пациенты, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в указанном выше отделении в период с 28.10.2015 по 29.12.2022 гг.

### Исследуемые популяции

Пациенты с подтвержденным диагнозом АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

**Критерии включения:** лабораторно подтвержденный АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм: АКТГ > 10 нг/мл в сочетании с повышенным уровнем кортизола в суточной моче и другими тестами, подтверждающими наличие эндогенного гиперкортицизма (повышение кортизола в вечерней слюне, и/или отрицательная малая дексаметазоновая проба, и/или повышение уровня кортизола в вечернее время); отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ; или размеры аденомы гипофиза менее 6 мм; или отрицательная большая дексаметазоновая проба; или отсутствие ремиссии после предыдущей нейрохирургической операции, когда послеоперационный материал недоступен для иммуногистохимического подтверждения диагноза или неинформативен.

**Критерии не включения:** двусторонняя адреналэктомия в анамнезе; прием препаратов для консервативного лечения гиперкортицизма менее чем за 2 нед до участия в исследовании (каберголин, пасиреотид, октреотид короткого действия, кетоконазол); терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия менее чем за 4 нед до участия в исследовании; хроническая болезнь почек (СКФ < 30 мл/мин); повышенная чувствительность к контрастным препаратам и/или к любому компоненту радиофармпрепарата (РФП); тяжелые нарушения гомеостаза; период беременности, родов, период грудного вскармливания; наличие психических заболеваний.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Способ формирования выборки — сплошной, в соответствии с критериями включения.

Согласно полученным в ходе селективного забора крови из НКС результатам, все пациенты разделены на две группы: пациенты с БИК (группа 1) и пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом (группа 2). Критерий «золотого стандарта» — иммуногистохимическая верификация опухоли или наступление стойкой ремиссии после операции, если опухоль недоступна.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное диагностическое исследование с ретроспективным анализом данных.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У всех больных, включенных в исследование, на этапе скрининга лабораторно и клинически подтвержден АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм в соответствии с клиническими рекомендациями [6] и определены показания к проведению селективного забора крови из НКС. Перед вмешательством пациенты осмотрены анестезиологом, по показаниям — кардиологом.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся селективный забор крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессинном (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл для в/в, в/м и п/к инъекций Ferring Pharmaceuticals) в дозе 8 мкг, по стандартной методике, с использованием одностороннего венозного трансфеморального доступа. Во всех случаях интервенция проводилась под местной анестезией. В ходе вмешательства выполнялся мониторинг артериального давления, пульса, электрокардиограммы.

Забор венозной крови из правого, левого НКС и нижней полой вены проводился одновременно с экспозицией в 5 мин до введения десмопрессина в/в и 3 раза с интервалом 3, 5 и 10 мин после введения десмопрессина. В указанных интервалах времени кровь исследовалась на АКТГ. Лабораторная оценка концентрации уровня пролактина и АКТГ в венозной крови из НКС относительно концентрации этих гормонов в периферической пробе использовалась для контроля положения катетера. Градиент пролактина рассчитывали как отношение максимального уровня пролактина из центрального образца крови (ипсилатеральный максимальному уровню АКТГ) к уровню пролактина в периферической вене. Градиент пролактина  $\geq 1,5$  свидетельствовал об адекватной установке катетера. АКТГ/пролактин-нормализованное отношение рассчитывали как отношение максимального градиента АКТГ после введения десмопрессина к ипсилатеральному градиенту базального пролактина. Градиент более 1,18 свидетельствовал в пользу БИК [14]. Результаты забора крови оценивались на основании расчетного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до стимуляции десмопрессинном и после введения препарата внутривенно. Градиент АКТГ центр/периферия  $\geq 2$  до стимуляции и/или  $\geq 3$  после стимуляции десмопрессинном свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения градиента АКТГ центр/периферия расценивались как АКТГ-эктопированный синдром.

При подтверждении диагноза БИК по результатам селективного забора крови пациент направлялся для проведения нейрохирургического лечения в объеме трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии с применением эндоскопических технологий (при отсутствии противопоказаний и наличии согласия больного). При подтверждении АКТГ-эктопированного синдрома проводился диагностический поиск источника гиперпродукции АКТГ, и в случае выявления НЭО пациент направлялся на соответствующее хирургическое лечение в специализированное медицинское учреждение.

### Методы

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Magnetom Harmony (Siemens, Германия) с напряженностью поля от 1,5 до 3 Тесла с введением гадолиниевого контрастного препарата.

Поиск новообразования, секретирующего АКТГ, включал проведение МСКТ органов грудной клетки, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. Исследование проводилось на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT фирмы General Electric. Толщина срезов при исследовании составляла 0,625 мм.

Планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC ( $^{99m}\text{Tc}$ -тектротид)) выполнены на то-

мографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме сканирования «всего тела». На первом этапе для оценки накопления и распределения РФП выполнялась планарная сцинтиграфия в режиме сканирования «всего тела». Затем с целью анатомической визуализации очагов патологического накопления РФП проводилась ОФЭКТ/КТ одной или более зон интереса. Обработка результатов сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ осуществлялась на рабочей станции радиолога. Оценка планарной сцинтиграфии выполнялась стандартными приемами: сглаживание (фильтрация), контрастирование (изменение градиентной шкалы), качественное сравнение симметричных зон интереса. Визуализация очагов патологического, повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции (печень, селезенка, почки, мочевого пузыря, кишечник) свидетельствовали о наличии активной опухолевой ткани соответственно их локализации.

Гормональное исследование АКТГ (референсный интервал утро 7,2–63,3 пг/мл, вечер 2–25,5 пг/мл), кортизола в сыворотке крови в 23:00 (64–327 нмоль/л), определение свободного кортизола в вечерней слюне (0,5–9,6 нмоль/л) проводилось электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); определение содержания пролактина в сыворотке крови, измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) — иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros ECi.

Для оценки эффективности трансназальной аденомэктомии или резекции НЭО в раннем послеоперационном периоде определялись уровни АКТГ и кортизола крови в 8:00. При снижении концентрации кортизола крови ниже референсных значений пациенту назначалась заместительная терапия глюкокортикоидами. При сомнениях в наличии послеоперационной ремиссии заболевания дополнительно проводились анализы на свободный кортизол в суточной моче и/или свободный кортизол в слюне в 23:00.

Окончательный диагноз верифицировался по результатам гистологического и иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии АКТГ в удаленной опухоли. Опухоли гипофиза верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей гипофиза (ВОЗ, 2017, ВОЗ 2004), НЭО — в соответствии с органоспецифичными классификациями ВОЗ [16–18].

Имуногистохимическое исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом в автоматическом режиме на срезах толщиной 3 мкм, расположенных на стеклах с полилизинным слоем (Leica, Германия). В качестве маркеров-антител использовали АКТГ (mouse, клон 02A3), КРГ (rabbit, клон FL-196).

В исключительных случаях при отсутствии или недостаточном количестве опухолевого материала косвенным признаком подтверждения диагноза считали наступление стойкой ремиссии после операции.

### Статистический анализ

Количественные данные представлены в виде средних значений со среднеквадратическим отклонением, медианы (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25–Q75], максимальных и минимальных значений, качественные переменные представлены в виде

абсолютных и относительных частот. Соотношения качественных признаков представлены в виде долей (%). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Стьюдента для признаков, соответствующих закону нормального распределения, и критерия Манна–Уитни для признаков, не соответствующих закону нормального распределения. Качественные переменные сравнивались между собой с помощью критерия Хи квадрат ( $\chi^2$ ) и точного двустороннего критерия Фишера.

Вычисление основных показателей эффективности диагностического метода, таких как диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, прогностическая ценность положительного результата (количество пациентов, истинно положительных по результатам тестирования/(количество пациентов, истинно положительных при тестировании + количество ложноположительных при тестировании)), общая точность, прогностическая ценность отрицательного результата (количество пациентов с истинно негативным результатом теста/(количество истиннонегативных результатов + количество ложнонегативных результатов)), отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность/(1-специфичность)) проводилось по специальным формулам [19]. Площадь под кривыми операционных характеристик была рассчитана для представления возможности теста прогнозировать истинно положительный и истинно отрицательный результаты.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA). Доверительные интервалы рассчитывались с помощью онлайн-калькулятора JavaStat (<https://statpages.info/ctab2x2.html>).

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола №2 от 20.02.2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Объекты (участники) исследования

Основу исследования составил анализ результатов двустороннего селективного забора крови из НКС, выполненного 228 пациентам (166 женщин, 62 мужчин) с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом: у 70 больных селективный забор крови проведен только с контролем положения катетера по градиенту пролактина; у 51 пациента дополнительно рассчитывалось АКТГ/пролактин-нормализованное отношение; 107 пациентам после процедуры селективного забора крови с определением градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения выполнялась соматостатин-рецепторная скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом (рис. 1).

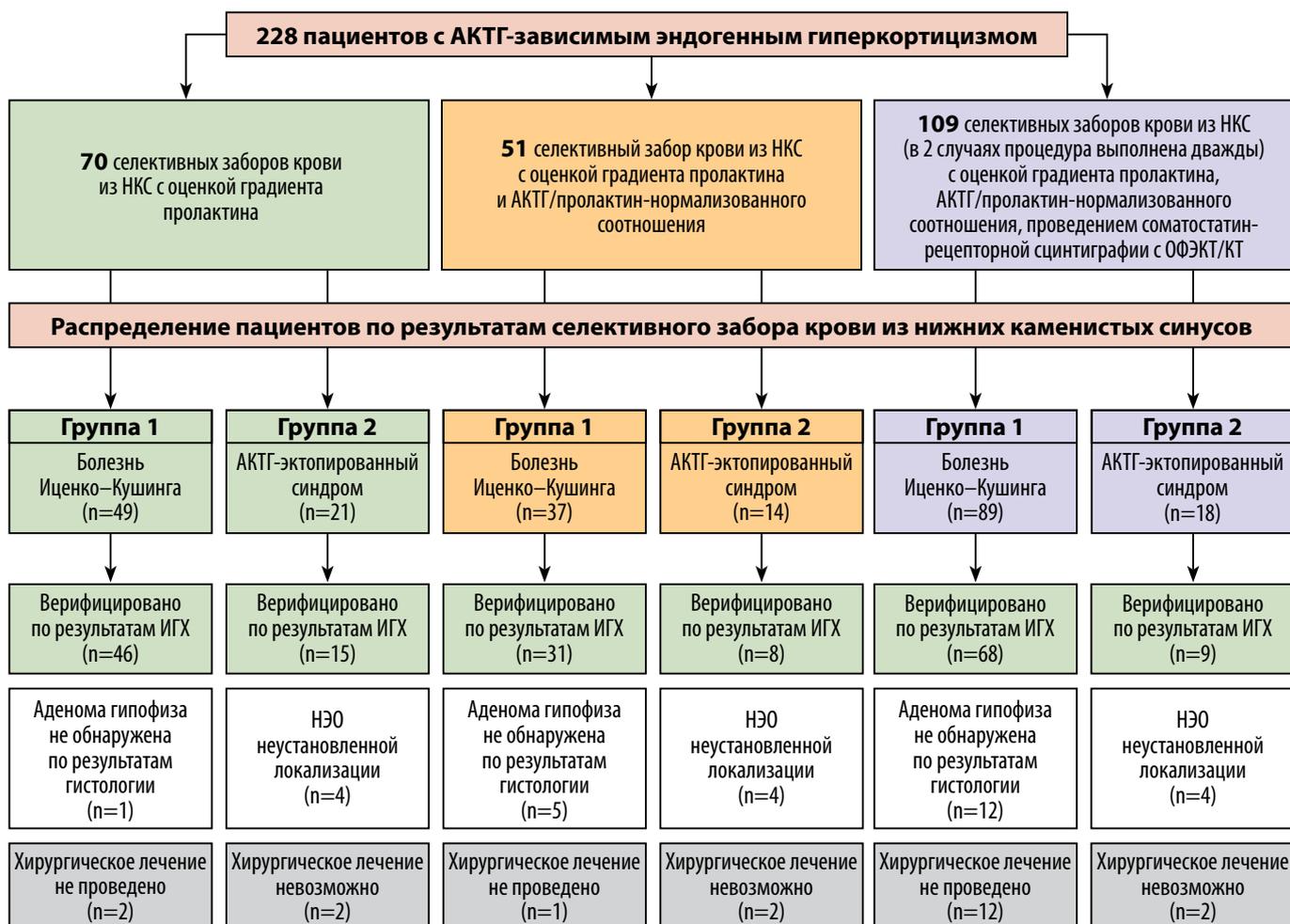


Рисунок 1. Схема-дизайн исследования.

Примечание: НКС — нижние каменистые синусы; ИГХ — иммуногистохимическое исследование; НЭО — нейроэндокринная опухоль.

Общая характеристика пациентов, основные гормональные показатели и результаты инструментальных и радионуклидных методов исследований представлены в табл. 1. Все пациенты распределены на две группы по окончательному клиническому диагнозу согласно результатам гистологического исследования. Несмотря на то что уровни АКТГ и кортизола во всех биологических жидкостях в обеих группах значимо различались

( $p \leq 0,001$  для всех показателей), сложно провести дифференциальную диагностику между БИК и АКТГ-эктопированным синдромом исключительно по концентрации вышеназванных гормонов в связи с разбросом индивидуальных показателей. Проведение большой дексаметазоновой пробы позволило выявить различия в системе регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси между группами, однако у 17,3% пациентов с БИК

**Таблица 1.** Общая характеристика и гормональные показатели включенных в исследование пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом. Окончательный диагноз по результатам гистологического исследования

Параметр	Пациенты с болезнью Иценко–Кушинга	Пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом	P
Общее количество пациентов	178	50	–
Мужчины (%) : Женщины (%)	42 (23,6%) : 136 (76,4%)	20 (40%) : 30 (60%)	0,030
Возраст на момент проведения селективного забора крови, лет	39 [30; 50] (18; 72)	43 [31; 56] (18; 76)	0,201
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,2 [26,6; 34,7] (18,3; 57,5)	29 [25,3; 33,5] (21; 48,7)	0,129
<b>Лабораторные параметры на момент установки диагноза</b>			
АКТГ в 08:00, пг/мл	63,6 [45,7; 82,2] (13,4; 428,3)	132,3 [98,3; 184] (40; 536,7)	<0,001
АКТГ в 23:00, пг/мл	51,8 [33,3; 75,5] (8,1; 252,7)	108,6 [78; 176,4] (38; 755,6)	<0,001
Кортизол в слюне 23:00, нмоль/л	22,6 [14,7; 40,4] (4,2; 436)	60,1 [35,4; 117] (9,8; 711,5)	<0,001
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1198,4 [725,6; 2362,6] (284; 15196)	3460,4 [1691,2; 6982,6] (640,2; 12332,25)	<0,001
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	662,6 [520,5; 907,6] (93,2; 1960)	1115,5 [731,8; 1390,8] (460,2; 5854,8)	<0,001
<b>Малая дексаметазоновая проба</b>			
Отрицательная	176	50	0,753
Положительная	1	0	
<b>Большая дексаметазоновая проба</b>			
Отрицательная	14	26	<0,001
Положительная	67	6	
<b>Визуализация аденомы на МРТ</b>			
С визуализацией	106	20	0,022
Без визуализации	70	29	
МРТ не выполнялось	2	1	–
<b>Визуализация нейроэндокринной опухоли на МСКТ с контрастным усилением</b>			
С визуализацией	0	37	–
Без визуализации	0	13	–
<b>Планарная скintiграфия, совмещенная с ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-Тектритидом</b>			
Не проводилась	101	35	–
Нейроэндокринная опухоль не выявлена	77	4	–
Нейроэндокринная опухоль выявлена	0	11	–

проба оказалась отрицательной, тогда как в 17,1% случаев у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом после приема 8 мг дексаметазона наблюдалось снижение уровня кортизола на 60% и более от исходного.

Из 228 пациентов трем больным не удалось провести визуализацию гипофиза методом МРТ ввиду наличия кардиостимулятора, клаустрофобии, морбидного ожирения (ИМТ=57,5 кг/м<sup>2</sup>). Выполнение МРТ головного мозга позволило выявить аденому гипофиза у 126 пациентов, при этом патологических изменений в гипофизе при МРТ с внутривенным введением контрастного препарата не обнаружено у 99 больных. В группе пациентов с БИК аденома гипофиза визуализирована в 60,2% случаев (106/176), у 40,8% пациентов (20/49) с АКТГ-эктопированным синдромом также выявлена микроаденома гипофиза по данным МРТ головного мозга, из них 4 пациента первоначально были подвергнуты нейрохирургической операции с предварительным диагнозом БИК, однако впоследствии всем из них установлен диагноз «АКТГ-эктопированный синдром» с локализацией НЭО в легком в 2 случаях и в 2 случаях первичный очаг заболевания до настоящего времени остается неустановленным.

Таким образом, показанием для проведения селективного забора крови из НКС в 99 случаях было отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ, в 3 — невозможность проведения МРТ головного мозга и отсутствие данных за НЭО по результатам МСКТ, у 108 пациентов — размер аденомы гипофиза менее 6 мм, у 7 больных аденома гипофиза более 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой, у 11 пациентов — визуализация микроаденомы гипофиза менее 6 мм, отсутствие ремиссии после предыдущей нейрохирургической операции и невозможность иммуногистохимического подтверждения диагноза.

#### Диагностические возможности селективного забора крови из НКС в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма

Для уточнения диагноза 228 пациентам, включенным в исследование, выполнен селективный забор крови

из НКС, при этом у 2 больных данная процедура проведена дважды и оба раза была неинформативной в связи с отсутствием концентрационного градиента по пролактину из-за особенностей анатомического оттока крови от гипофиза. Результативность катетеризации НКС составила 96,9%, градиент пролактина был отрицательным у 7 пациентов (3,1%), из них в 6 случаях максимальное отношение АКТГ центр/периферия свидетельствовало в пользу центрального генеза эндогенного гиперкортицизма.

У пациентов с БИК максимальный градиент АКТГ между синусом и периферией до стимуляции составлял  $12,02 \pm 7,35$ , после введения десмопрессина —  $20,62 \pm 14,04$ . Максимальный градиент АКТГ центр/периферия у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом до и после стимуляции составил  $1,20 \pm 0,22$  и  $1,38 \pm 0,37$  соответственно.

Суммарные характеристики диагностических возможностей метода селективного забора крови из НКС с использованием стимуляционного агента сведены в табл. 2. Максимальное отношение АКТГ центр/периферия до введения десмопрессина позволило верифицировать БИК с чувствительностью 96,07% (95% ДИ 92,11–98,08) и специфичностью 88,33% (95% ДИ 77,82–94,23), тогда как введение десмопрессина в дозе 8 мкг увеличило чувствительность до 98,31% (95% ДИ 95,16–99,43) и специфичность до 94,64% (95% ДИ 85,39–98,16). Площадь под ROC-кривой для метода катетеризации НКС без введения десмопрессина составила 0,980 (95% ДИ 0,963–0,997) и была выше при анализе данных после введения десмопрессина — 0,992 (95% ДИ 0,980–1,000).

Осложнения после процедуры селективного забора крови из НКС зарегистрированы в 0,9% случаев (2/228 пациентов): у обеих пациенток на 2-е и 3-и сутки после селективного забора крови развились острый тромбоз и тромбоз вен соответствующей большой подкожной вены справа. Других серьезных нежелательных явлений выявлено не было. Таким образом, метод двустороннего селективного забора крови из НКС имеет высокую безопасность и эффективность.

Таблица 2. Суммарные характеристики возможностей одномоментного селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином для диагностики БИК среди пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом

Отрезная точка	Максимальное отношение АКТГ центр/периферия $\geq 2$ до введения десмопрессина и/или $\geq 3$ после введения десмопрессина внутривенно
Чувствительность, % (95% ДИ)	98,31 (95,16–99,43)
Специфичность, % (95% ДИ)	94,64 (85,39–98,16)
Прогностическая ценность положительного результата теста (истинно положительный результат) (95% ДИ)	18,35 (6,10–55,19)
Прогностическая ценность отрицательного результата теста (истинно отрицательный результат) (95% ДИ)	0,02 (0,006–0,055)
Отношение правдоподобия положительного результата теста (95% ДИ)	1030,56 (202,01–5247,41)

### *Роль определения уровня пролактина для контроля положения катетера в ходе селективного забора крови из НКС*

70 пациентам (47 женщин, 23 мужчины) двусторонний селективный забор крови из НКС проведен с контролем положения катетера по градиенту пролактина. Медиана возраста на момент заболевания составила 34 года [19; 44].

В ходе процедуры селективного забора крови из НКС у 49 из 70 пациентов максимальное отношение АКТГ центр/периферия после введения десмопрессина превышало установленную отрезную точку (градиент АКТГ более 3), что свидетельствовало в пользу БИК, при этом исходно до стимуляции у 2 больных градиент АКТГ составил менее 2, но значительно увеличился, в 3,2 и 19,6 раза соответственно, после введения десмопрессина. В отличие от пациентов с БИК, введение десмопрессина больным с АКТГ-эктопированным синдромом практически не увеличивало продукцию АКТГ, а максимальный градиент АКТГ центр/периферия был менее 3, в связи с чем по результатам селективного забора 21 пациенту установлен клинический диагноз «АКТГ-эктопированный синдром».

Градиент пролактина не получен только в 1 случае, таким образом, результативность катетеризации НКС составила 98,6%.

Чувствительность метода селективного забора крови из НКС с введением стимуляционного агента и контролем положения катетера по градиенту пролактина составила 95,9% (95% ДИ 86,3–98,9), специфичность — 92% (95% ДИ 75,0–97,8).

### *Значение расчета АКТГ/пролактин-нормализованного отношения*

Пятьдесят одному пациенту (34 женщины, 17 мужчин) в ходе процедуры селективного забора крови, помимо определения уровня пролактина с расчетом его градиента центр/периферия для контроля положения катетера, дополнительно рассчитывалось АКТГ/пролактин-нормализованное отношение для улучшения диагностических возможностей метода.

Градиент пролактина получен во всех случаях, следовательно, результативность катетеризации НКС составила 100%.

Результат оценки АКТГ/пролактин-нормализованного отношения считался истинно положительным ( $n=37$ ), когда у пациентов с гистологически подтвержденной БИК АКТГ/пролактин-нормализованное отношение  $\geq 1,18$ ; истинно отрицательным ( $n=13$ ), если у пациентов с гистологически подтвержденным АКТГ-эктопированным синдромом АКТГ/пролактин-нормализованное отношение  $< 1,18$ ; ложноположительным в случае, если у пациентов с БИК АКТГ/пролактин-нормализованное отношение  $< 1,18$ , и, наконец, ложноотрицательным ( $n=1$ ), когда у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом АКТГ/пролактин-нормализованное отношение  $\geq 1,18$ .

Чувствительность метода селективного забора крови из НКС с использованием стимуляционного агента, контролем положения катетера по градиенту пролактина и определением АКТГ/пролактин-нормализованного отношения составила 97,3% (95% ДИ 86,2–99,5), специфичность — 93,8% (95% ДИ 71,7–98,9). Площадь под кривой операционной характеристики диагностических возможностей селективного забора крови из НКС со стимуляцией

десмопрессинном и расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения составила 0,964 (95% ДИ 0,885–1,000).

### *Диагностические возможности метода гибридной топической диагностики с проведением селективного забора крови из НКС и соматостатин-рецепторной сцинтиграфии*

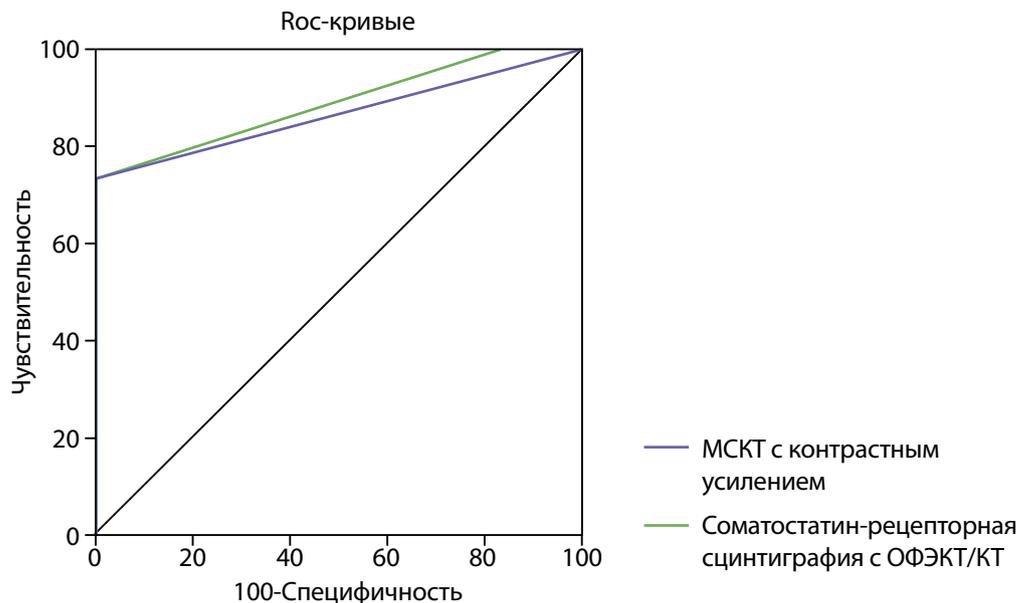
В анализ включены данные 107 пациентов (85 женщин, 22 мужчины). Медиана возраста на момент заболевания составила 36 лет [28; 51].

По результатам селективного забора крови из НКС у 89 пациентов верифицирована БИК, у 18 — АКТГ-эктопированный синдром, однако при анализе данных выявлено, что в 3 случаях получен ложноположительный результат: у 2 больных отсутствовал градиент пролактина несмотря на то, что процедура выполнялась дважды, 1 пациент не имел градиента АКТГ центр/периферия исходно и в ответ на стимуляцию.

В ходе селективного забора крови из НКС градиент пролактина не получен в 6 случаях, таким образом, результативность катетеризации НКС составила 94,4%. При расчете АКТГ/пролактин-нормализованного отношения в 2 случаях получен ложноположительный результат, истинноотрицательный результат — у 13 пациентов, у 2 больных — ложноотрицательный, в остальных случаях получен истинно положительный результат. Таким образом, чувствительность метода селективного забора крови из НКС в данной части исследования составила 95,7% (95% ДИ 89,4–98,3), специфичность — 82,6% (95% ДИ 62,9–93,0).

После верификации формы АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма третьим этапом 92 пациентам выполнена соматостатин-рецепторная сцинтиграфия, совмещенная с ОФЭКТ/КТ, с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом, по результатам которой сцинтиграфические признаки гормонально-активного образования (НЭО) с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов выявлены у 11 пациентов. У 4 больных с внегипофизарной локализацией АКТГ-продуцирующей НЭО первичный опухолевый очаг оставался неустановленным. Нежелательных явлений при применении РФП в рамках соматостатин-рецепторной сцинтиграфии не было зарегистрировано ни у одного пациента.

При расчете площади под ROC-кривыми для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ, в отношении топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей значение составило 0,888 (95% ДИ 0,774–1,000), что несколько выше, чем для МСКТ с контрастным усилением, где площадь под ROC-кривой равна 0,870 (95% ДИ 0,796–0,944) (рис. 2). Среди 50 пациентов с установленным диагнозом «АКТГ-эктопированный синдром» в 32 случаях источником эктопической продукции АКТГ являлись НЭО бронхолегочной локализации, у 3 больных — НЭО, локализованные в надпочечнике, у 2 — НЭО поджелудочной железы, в 1 случае — НЭО средостения, у 12 пациентов первичный опухолевый очаг локализовать не удалось. Минимальный размер образования, выявленного при проведении соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом, составил  $5 \times 7$  мм, максимальный —  $43 \times 37 \times 53$  мм. Данный метод позволил локализовать 9 НЭО легкого, 1 НЭО надпочечника и 1 НЭО поджелудочной железы. У пациентки с образованием хвоста поджелудочной железы с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов



**Рисунок 2.** Прямое сравнение площадей под кривыми операционных характеристик использования МСКТ с контрастным усилением и соматостатин-рецепторной сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ для топической диагностики АКТГ-продуцирующих опухолей.

**Примечание:** AUC=0,888 (95% ДИ 0,774–1,000) для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ; AUC=0,870 (95% ДИ 0,796–0,944) для МСКТ с контрастным усилением.

дополнительно выявлены образования по нижнему контуру тела и несколько краниальнее хвоста поджелудочной железы с признаками накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротида (вторично измененные лимфатические узлы), а также фокусы гипераккумуляции РФП в печени (mts).

Суммарные характеристики диагностических возможностей методов топической визуализации сведены в табл. 3. Необходимо отметить, что применение метода МРТ в верификации БИК в данной выборке пациентов ( $n=228$ ) имеет чувствительность 60,2% (95% ДИ 52,6–67,5) и специфичность 59,2% (95% ДИ 44,2–73,0), а площадь под ROC-кривой составляет 0,597 (95% ДИ 0,507–0,687).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен обобщенный опыт проведения селективного забора крови из НКС с различными вариантами контроля положения катетеров, расчета АКТГ/пролактин-нормализованного отношения и методов топической визуализации на когорте пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом.

В Российской Федерации в связи с отсутствием кортиколиберина использовалась стимуляция десмопрессином. По результатам настоящего исследования показано повышение диагностических возможностей

**Таблица 3.** Диагностическая информативность методов топической диагностики в визуализации АКТГ-продуцирующих опухолей

	Диагностическая чувствительность, (95% ДИ)	Диагностическая специфичность, (95% ДИ)	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Общая точность метода	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
МСКТ с контрастным усилением в установлении локализации НЭО	74% (59,7–85,4%)	100% (97,95–100%)	0,870 (0,796–0,944)	94,3% (90,1–96,9%)	100% (90,5–100%)	93,2% (88,6–96,3%)
Магнитно-резонансная томография головного мозга с в/в контрастированием в установлении БИК	60,2% (52,6–67,5%)	59,2% (44,2–73%)	0,597 (0,507–0,687)	60% (53,3–66,5%)	84,1% (76,6–90%)	29,3% (20,6–39,3%)
Сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ с $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом в установлении локализации НЭО	73,3% (44,9–92,2%)	100% (95,3–100%)	0,888 (0,774–1,000)	95,7% (89,2–98,8%)	100% (71,5–100%)	95,1% (87,8–98,6%)

**Примечание:** МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией; БИК — болезнь Иценко–Кушинга; НЭО — нейроэндокринная опухоль.

селективного забора крови из НКС, что подтверждено и в более раннем исследовании с меньшей статистической мощностью [13]. Сходные данные получены и в работах других авторов, где чувствительность данного метода в среднем превышала 90% [20–22]. В недавнем метаанализе 23 исследований, включивших в общей сложности 1642 пациента, чувствительность и специфичность двустороннего селективного забора крови из НКС составили 94% и 89% соответственно, что свидетельствует о высокой диагностической точности метода в дифференциальной диагностике БИК и АКТГ-эктопированного синдрома [23]. В целом чувствительность и специфичность процедуры колеблются от 88 до 100% и от 67 до 100% соответственно [24].

Важно отметить, что процедура должна выполняться только у пациентов с лабораторно подтвержденным АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом на момент проведения селективного забора крови. Ремиссия гиперкортицизма, в том числе медикаментозная, делает результаты селективного забора неинформативными [12].

Контроль правильного положения катетера по градиенту пролактина позволяет исключить ложноотрицательный результат селективного забора крови. В нашем исследовании ложноотрицательные результаты в основном были связаны с аномальным оттоком крови из НКС и анатомическими особенностями каменистых синусов. В то же время необходимо отметить высокую результативность катетеризации, достигающую в общей сложности 97%. Определение градиента пролактина в ходе селективного забора крови из НКС является важным маркером забора крови именно от гипофиза.

Соотношение АКТГ с поправкой на пролактин предложено использовать для повышения точности метода и большей вероятности установки правильного диагноза. В проспективном исследовании впервые рассчитана отрезная точка 1,8 для АКТГ/пролактин-нормализованного отношения [14]. Предложенная отрезная точка имела некоторое преимущество в плане специфичности и, напротив, меньшую чувствительность по сравнению с традиционной оценкой градиента АКТГ (чувствительность 85,9% против 98,4%, специфичность 100% против 83,3% соответственно).

В нашем исследовании при сравнении диагностических возможностей селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином с контролем положения катетера по градиенту пролактина и расчетом АКТГ/пролактин-нормализованного отношения продемонстрировано общее преимущество последнего (чувствительность 97,3% против 95,9%, специфичность 93,8% против 92% соответственно). Полученные данные в целом сопоставимы с результатами зарубежных исследований [25–27]. Определение градиента пролактина и одновременный расчет АКТГ/пролактин-нормализованного отношения позволяют увеличить диагностические возможности метода селективного забора крови из НКС на фоне стимуляции десмопрессином.

В качестве стандартных методов визуализации при топической диагностике АКТГ-продуцирующих опухолей в клинической практике широко применяют МРТ головного мозга в случае поиска АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза и МСКТ внутренних органов при по-

дозрении на АКТГ-эктопированный синдром. Однако изолированная информативность МРТ головного мозга в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма является крайне низкой, и, как показало наше исследование, у 39,8% пациентов с АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза опухоль не визуализировалась при МРТ, в то время как у 40,8% больных с АКТГ-эктопированным синдромом по результатам МРТ выявлена гормонально-неактивная микроаденома гипофиза (инциденталома). При анализе диагностической информативности мы также получили крайне низкую чувствительность и специфичность метода МРТ в верификации БИК. Результаты нашей работы в целом согласуются с данными ретроспективного исследования Kaskarelis I. и соавт. [28], где также продемонстрирована недостаточная чувствительность МРТ в верификации пациентов с АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза в сравнении с двусторонним селективным забора крови из НКС (45,6% против 86,9%), но, в отличие от нашего исследования, более высокая специфичность МРТ (75% против 62,5%). Таким образом, низкая диагностическая ценность МРТ не позволяет использовать данный метод в качестве самостоятельного метода дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма, и требуется исключение сочетания инциденталомы гипофиза и АКТГ-эктопированного синдрома при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм.

Гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на клеточной мембране НЭО делает возможным проведение радионуклидных исследований с применением специальных РФП. Чувствительность и специфичность радионуклидной диагностики при АКТГ-продуцирующих НЭО значительно выше, чем при применении стандартных методов лучевой диагностики. Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия является оптимальным методом радионуклидной визуализации НЭО, точность которой существенно повышается, если исследование выполняется с помощью гибридного метода, совмещающего однофотонную эмиссионную компьютерную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ), позволяющего дать полное представление об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности [11]. С 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC ( $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротид) для визуализации образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (SSTR), имеющий наибольшую аффинность к SSTR2 в сравнении с SSTR3 и SSTR5.

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую информативность гибридного метода радионуклидной диагностики — соматостатин-рецепторной сцинтиграфии с ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Тектротидом, что во многих случаях стало основным критерием для выбора дальнейшей лечебной тактики. Диагностические возможности топической визуализации АКТГ-продуцирующих опухолей для соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ, превосходили МСКТ с контрастным усилением по площади под ROC-кривой. Таким образом, у пациентов с установленным по селективному забору крови из НКС АКТГ-эктопированным синдромом оптимально проведение соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ в качестве первой линии топической диагностики.

### Ограничения исследования

К ограничениям относятся ретроспективный анализ данных, следствием которого является отсутствие результатов некоторых исследований и пропуск в данных, а также малая выборка пациентов, которым проводилась соматостатин-рецепторная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ. МРТ головного мозга выполнена на аппаратах с различной мощностью (1,5 и 3 Тесла), что могло повлиять на расчетную чувствительность и специфичность метода. Иммуногистохимическое исследование экспрессии КРГ рутинно не проводилось.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствование метода двустороннего селективного забора крови из НКС путем оценки градиента пролактина, стимуляции десмопрессином и расчета АКТГ/пролактин-нормализованного отношения позволяет добиться улучшения диагностических возможностей метода. Для пациентов с установленным АКТГ-эктопированным синдромом согласно селективному забору крови из НКС оптимально проведение функциональных методов диагностики с применением меченных радиоактивным изотопом аналогов соматостатина, в частности соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, что более информативно по сравнению с рутинным МСКТ с контрастным усилением. Менее инвазивные методы дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндоген-

ного гиперкортицизма с оценкой экспрессии микроРНК в периферической крови и протеомных маркеров могут быть предметом будущих исследований.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Участие авторов.** Голоунина О.О. — сбор и обработка полученных данных, формирование электронной базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, написание основного текста; Белая Ж.Е. — концепция и дизайн исследования, научное руководство проводимым исследованием, ведение пациентов, редактирование текста; Ситкин И.И. — выполнение селективного забора крови из нижних каменных синусов, редактирование текста; Дегтярев М.В. — проведение радионуклидной диагностики пациентам, анализ полученных данных, редактирование текста; Лапшина А.М., Бондаренко Е.В. — патоморфологическое исследование удаленного опухолевого материала; Рожинская Л.Я., Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г. — ведение пациентов, редактирование текста; Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Вакс В.В., Дедов И.И. — редактирование текста, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 26-31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism*. 2013;10(1):26-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5068>
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Предикторы выживаемости пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №6. — С. 30-42. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Survival predictors in patients with ectopic acth syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):30-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13144>
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1171-1178. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1171-1178. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004;101(3):613-619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-875. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №2. — С. 55-77. [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZE, et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
- Yogi-Morren D, Habra MA, Faiman C, et al. Pituitary MRI findings in patients with pituitary and ectopic ACTH-dependent Cushing syndrome: does a 6-mm pituitary tumor size cut-off value exclude ectopic ACTH syndrome? *Endocr Pract*. 2015;21(10):1098-1103. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15662.OR>
- Belaya Z, Khandaeva P, Nonn L, et al. Circulating plasma microRNA to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(12):847-875. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00331>
- Малыгина А.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., и др. Экспрессии микроРНК в плазме крови, оттекающей от гипофиза, у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 18-30. [Malygina AA, Belaya ZE, Nikitin AG, et al. Differences in plasma miRNA levels in inferior petrosal sinus samples of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(7):18-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12817>
- Ratter SJ, Gillies G, Hope J, et al. Pro-opiocortin related peptides in human pituitary and ectopic ACTH secreting tumours. *Clin Endocrinol*. 1983;18(3):211-218. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03205.x>
- Голоунина О.О., Слещук К.Ю., Хайриева А.В., и др. Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. — 2022. — Т. 67. — №4. — С. 80-88. [Golounina OO, Slashchuk KYu, Khairieva AV, et al. X-ray and radionuclide imaging in the diagnosis of ACTH-producing neuroendocrine tumors. *Medical radiology and radiation safety*. 2022;67(4):80-88. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88>
- Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №6. — С. 35-40. [Dedov II, Belaya ZE, Sitkin II, et al. Significance of the method of selective blood collection from the inferior petrosal sinuses for differential diagnosis of ACTH-dependent hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):35-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955635-40>

13. Ситкин И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляции десмопрессином в дифференциальной диагностике АКТП-зависимого гиперкортицизма // *Диагностическая и интервенционная радиология*. — 2013. — Т. 7. — №3. — С. 57-68. [Sitkin II, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Simultaneous bilateral inferior petrosal sinus blood sampling after desmopressin stimulation in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2013;7(3):57-68. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2013.07.3.06>
14. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Роль градиента пролактина и АКТП/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТП-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 3-10. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercortisolism. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):3-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>
15. Ситкин И.И., Малыгина А.А., Белая Ж.Е., и др. Значение селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТП-зависимого гиперкортицизма // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №2. — С. 89-95. [Sitkin II, Malygina AA, Belaya ZE, et al. Inferior petrosal sinus sampling in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Endocrine Surgery*. 2018;12(2):89-95. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9752>
16. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017;134(4):521-535. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
17. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2019a. *WHO Classification of Tumours. Breast Tumours*. Lyon, France: IARC Press; 2020.
18. Rindi G., Klimstra DS., Abedi-Ardekani B., et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*. 2018;31(12):1770-1786. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
19. Asai T. Making sense of critical appraisal. *Br J Anaesth*. 2003;90(3):408-409. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeg534>
20. Cavalcante LBCP, Freitas TC, Musolino NRC, et al. High accuracy of bilateral and simultaneous petrosal sinus sampling with desmopressin for the differential diagnosis of pediatric ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Pituitary* 2020;23(5):507-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01051-1>
21. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, et al. Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol*. May 2001:499-507. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1440499>
22. Deipolyi A, Bailin A, Hirsch JA, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling: experience in 327 patients. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(2):196-199. doi: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012164>
23. Wang H, Ba Y, Xing Q, Cai R-C. Differential diagnostic value of bilateral inferior Petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00623-3>
24. Zampetti B, Grossrubatscher E, Dalino Ciaramella P, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Endocrine Connections* 2016;5(4):12-25. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0029>
25. Perlman JE, Johnston PC, Hui F, et al. Pitfalls in performing and interpreting inferior petrosal sinus sampling: personal experience and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1953-e1967. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab012>
26. Qiao X, Ye H, Zhang X, et al. The value of prolactin in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in Cushing's disease. *Endocrine* 2015;48(2):644-652. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0338-3>
27. Akbari H., Ghorbani M., Kabootari M., et al. Usefulness of prolactin measurement in inferior petrosal sinus sampling with desmopressin for Cushing's syndrome. *Br J Neurosurg* 2020;34(3):253-257. doi: <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1736263>
28. Kaskarelis IS, Tsatalou EG, Benakis SV, et al. Bilateral Inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: A comparison with MRI. *Am J Roentgenol*. 2006;187(2):562-570. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.05.0557>

Рукопись получена: 20.04.2023. Одобрена к публикации: 16.06.2023. Опубликовано online: 31.12.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; email: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**Голоунина Ольга Олеговна** [Olga O. Golounina]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>; SPIN-код: 7793-2123;  
e-mail: [olga.golounina@mail.ru](mailto:olga.golounina@mail.ru)

**Ситкин Иван Иванович**, д.м.н. [Ivan I. Sitkin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-3170>;  
SPIN-код: 9779-3780; e-mail: [sitkin\\_ivan@rambler.ru](mailto:sitkin_ivan@rambler.ru)

**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](mailto:irozhinskaya@gmail.com)

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

**Трухина Диана Аршалуйсовна** [Diana A. Trukhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1359-8297>;  
SPIN-код: 5618-8971; email: [diadvtyan@gmail.com](mailto:diadvtyan@gmail.com)

**Бондаренко Екатерина Владимировна**, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; SPIN-код: 3564-7654; e-mail: [ekaterinabondarenko@inbox.ru](mailto:ekaterinabondarenko@inbox.ru)

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

**Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: [lilybet@mail.ru](mailto:lilybet@mail.ru)

**Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: [przhialkovskaya.elena@gmail.com](mailto:przhialkovskaya.elena@gmail.com)

**Вакс Владимир Владимирович**, д.м.н. [Vladimir V. Vaks, MD, PhD]; e-mail: [vladimir.vaks@nhs.net](mailto:vladimir.vaks@nhs.net)

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

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; email: dedov@endocrincentr.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Ситкин И.И., Дегтярев М.В., Трухина Д.А., Бондаренко Е.В., Лапшина А.М., Рожинская Л.Я., Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Вакс В.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Диагностические возможности двустороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов в различных модификациях и методов лучевой и радионуклидной визуализации в диагностике и дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13299>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Golounina OO, Sitkin II, Rozhinskaya LY, Degtyarev MV, Trukhina DA, Lapshina AM, Bondarenko EV, Mamedova EO, Przhialkovskaya EG, Vaks VV, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling in various modifications and methods of radiation and radionuclide imaging in the diagnosis and differential diagnosis of ACTH-dependent endogenous hypercortisolism. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):4-16. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13299>

## АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

© А.С. Ермолаева\*, В.В. Фадеев

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа остается серьезной проблемой эндокринологии и кардиологии. В связи с увеличением продолжительности жизни населения увеличивается распространенность нарушений ритма сердца, по поводу которых назначается амiodарон. Развитие тиреотоксикоза усугубляет имеющуюся у пациентов сердечно-сосудистую патологию: приводит к прогрессированию дисфункции левого желудочка, рецидивам нарушений ритма, увеличивая риск неблагоприятных исходов. Тактика дальнейшего ведения пациентов сложна: необходимо решить вопрос об отмене либо продолжении приема антиаритмика, необходимого пациенту с нарушением ритма сердца в анамнезе, а также грамотной терапии возникшей патологии щитовидной железы. Пероральные глюкокортикоиды являются препаратами первой линии для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа. Несмотря на появление клинических рекомендаций, мнения по поводу тактики ведения пациентов разнятся как среди кардиологов, так и среди эндокринологов. Зачастую пациентам одновременно с глюкокортикоидами назначаются тиреостатические препараты, хотя это назначение не имеет патогенетических оснований.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность различных вариантов терапии у пациентов с амiodарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование включены 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин в возрасте от 35 до 85 лет) с амiodарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа. Всем пациентам проводились анализ анамнестических, антропометрических данных, комплексная лабораторно-инструментальная диагностика. По вариантам терапии ретроспективно сформированы 3 группы: без терапии (n=19), получавшие глюкокортикоиды (n=11) и комбинацию глюкокортикоидов и тиреостатиков (n=8). Срок наблюдения составил 6–18 мес, включая период лечения. Эффективность лечения в группах оценивалась по времени достижения эутиреоза на фоне терапии глюкокортикоидами и длительности тиреотоксикоза; проводился поиск потенциальных предикторов отсроченного ответа на терапию глюкокортикоидами и длительного течения тиреотоксикоза.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний возраст составил 62,0 [52,9; 66,3] года. Достоверное снижение уровня свободного тироксина наблюдалось через 1 мес от начала терапии в обеих группах: с 38,1 [32,1; 58,4] до 23,4 [19,6; 29,3] пмоль/л ( $p < 0,001$ ) в группе, получавшей глюкокортикоиды; с 73,9 [42,2; 75,6] до 39,3 [22,4; 47,2] пмоль/л ( $p < 0,001$ ) в группе комбинированной терапии. Время достижения эутиреоза было большим в группе комбинированной терапии ( $p = 0,047$ ), не зависело от дозы ( $p = 0,338$ ) и длительности приема тиамазола ( $p = 0,911$ ), отсроченность ответа на терапию коррелировала с возрастом ( $p = -0,857$ ;  $p = 0,007$ ) и временным интервалом от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов ( $p = 0,881$ ;  $p < 0,001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты демонстрируют зависимость терапевтического ответа на глюкокортикоиды от возраста пациента и времени их назначения относительно длительности тиреотоксикоза, нецелесообразность дополнительного применения тиреостатических препаратов при амiodарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амiodарон; щитовидная железа; амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа; глюкокортикоиды.

## TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: EFFICACY OF GLUCOCORTICOID THERAPY, A RETROSPECTIVE ANALYSIS

© Alexandra S. Ermolaeva\*, Valentin V. Fadeyev

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

**BACKGROUND:** Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis remains a significant problem of endocrinology and cardiology. Due to the increase a life expectancy of the population, the prevalence of cardiac arrhythmias and prescribing of amiodarone are increasing. Thyrotoxicosis aggravates the existing cardiovascular disease in patients, leads to the progression of left ventricular dysfunction, relapses of arrhythmias, increasing the risk of adverse outcomes. The tactic of further management of patients is complicated: it is necessary to resolve the issue of canceling or continuing the use of antiarrhythmic drugs necessary for a patient with a history of cardiac arrhythmia, as well as competent therapy of the thyroid pathology that has arisen. Oral glucocorticoids are the first-line drugs for the treatment of patients with moderate and severe type

2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. Despite the appearance of clinical recommendations, opinions on the management of patients are differ, both among cardiologists and among endocrinologists. Often thyrostatics are prescribed to patients simultaneously with glucocorticoids, although it doesn't have pathogenetic basis.

**AIM:** To evaluate the efficacy of various therapy options in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

**MATERIALS AND METHODS:** The retrospective study included 38 patients (20 men and 18 women aged 35 to 85 years) with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. All patients underwent an analysis of anamnestic, anthropometric data, complex laboratory and instrumental diagnostics. According to the treatment options, 3 groups were retrospectively formed: without therapy (n=19), taking glucocorticoids (n=11) and combination of glucocorticoids and thyrostatics (n=8). The follow-up period was 6–18 months, including the treatment. The efficacy of treatment in the groups was evaluated by the time of reaching euthyroidism on the background of glucocorticoid therapy and duration of thyrotoxicosis; the search was conducted for potential predictors of delayed response to glucocorticoid therapy and long-term course of thyrotoxicosis.

**RESULTS:** The average age was 62.0 [52.9; 66.3] years. The level of free thyroxine was significantly decreased after 1 month from the start of therapy in both groups: from 38.1 [32.1; 58.4] to 23.4 [19.6; 29.3] pmol/l ( $p < 0.001$ ) in the group taking glucocorticoids; from 73.9 [42.2; 75.6] to 39.3 [22.4; 47.2] pmol/l ( $p < 0.001$ ) in the combination therapy group. The time of reaching euthyroidism was longer in the combination therapy group ( $p = 0.047$ ), didn't depend on the dose ( $p = 0.338$ ) and duration of taking thiamazole ( $p = 0.911$ ), the delayed response to therapy correlated with age ( $p = -0.857$ ;  $p = 0.007$ ) and time interval from the appearance of clinical symptoms of thyrotoxicosis to the start of glucocorticoid therapy ( $p = 0.881$ ;  $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** The results demonstrate the dependence of glucocorticoid response on the age of the patient and start time of therapy relative to the duration of thyrotoxicosis, inexpediency of additional prescribing thyrostatics in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

**KEYWORDS:** amiodarone; thyroid; type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis; glucocorticoids.

## ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения ритма сердца — одна из причин смертности и инвалидизации пациентов. Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной аритмией, встречающейся в клинической практике, связана с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, независимо ассоциирована с увеличением риска смертности в 3,5 раза. В связи с увеличением продолжительности жизни населения ожидается дальнейший рост распространенности нарушений сердечного ритма в возрасте старше 65 лет, что оказывает ощутимую нагрузку на пациентов, общественное здоровье и экономику здравоохранения. В связи с чем требуется многогранный, целостный и междисциплинарный подход к ведению данной категории пациентов [1–3].

Амиодарон — широко применяемый эффективный антиаритмик при предсердных и желудочковых нарушениях ритма, в том числе и у пациентов со структурным поражением сердца, включая тяжелую хроническую сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), а также с имплантируемыми медицинскими изделиями для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор) [1, 2, 4, 5]. Он представляет собой йодированное (75 мг йода в 200 мг препарата) жирорастворимое производное бензофурана. Фармакология амиодарона уникальна: сочетает свойства 4 классов антиаритмических препаратов (блокирование калиевых, натриевых каналов, неконкурентное  $\beta$ -адреноблокирующее действие, подавление медленных кальциевых каналов и  $\alpha$ -блокирующий эффект). Он обладает высокой амфифильностью и большим объемом распределения (формирование внутриклеточных депо с медленным высвобождением), длительным периодом полувыведения (приблизительно 50–100 дней), однако в связи со структурной схожестью с тиреоидными гормонами влияет на их синтез и метаболизм, может ока-

зывать прямой цитотоксический эффект, вызывая апоптоз/некроз клеток [6–8].

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) — нередкое осложнение терапии препаратом. Выделяют два возможных патогенетических варианта АМИТ. При первом типе (АМИТ1) тиреотоксикоз обусловлен чрезмерным синтезом гормонов (гипертиреоз) в ответ на йодную нагрузку на фоне латентно предсуществующей патологии щитовидной железы (функциональная автономия, болезнь Грейвса), при втором типе (АМИТ2) — высвобождением «запасов» тиреоидных гормонов в кровотоке в результате деструкции тиреоцитов [9, 10]. Частота возникновения АМИТ2 варьирует от 0,6 до 21% [11], это преобладающий вариант нарушения функции щитовидной железы [12, 13].

Специфические предикторы развития АМИТ2 неизвестны [14]. Временной интервал от начала приема антиаритмика до развития тиреотоксикоза варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Опасность АМИТ2 заключается в усугублении проявлений сердечной недостаточности, декомпенсации аритмий, увеличении смертности, особенно среди пожилых пациентов [15]. Определение типа АМИТ нередко является диагностической дилеммой для клиницистов. Не существует «золотого стандарта» для верификации диагноза, но именно от нее зависит терапевтическая тактика. Для АМИТ2, как правило, характерны отсутствие предшествовавшей патологии щитовидной железы, низкий уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину, рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), отсутствие гиперваскуляризации по результатам доплеровской сонографии, низкий захват пертехнетата ( $^{99m}\text{TcO}_4$ ) или технетрила ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestaMIBI) по данным сцинтиграфии [16–18].

Продолжение терапии амиодароном, несмотря на развившийся АМИТ2, обсуждается в каждом конкретном случае совместно с кардиологом, поскольку дальнейший прием антиаритмика не препятствует восстановлению эутиреоза [19, 20], но может отсрочить его наступление [21].

Препаратами первой линии для лечения пациентов с АМИТ2 являются глюкокортикоиды (ГК). Несмотря на появление клинических рекомендаций, мнения по поводу тактики ведения пациентов (показания к назначению ГК, стартовая доза, продолжительность терапии и алгоритм отмены) разнятся как среди кардиологов, так и среди эндокринологов. Неуверенность в диагнозе АМИТ2 и недостаточный опыт зачастую приводят к одновременному назначению ГК и тиреостатиков, хотя гиперфункция щитовидной железы при этом заболевании отсутствует. У пациентов с тяжелой кардиальной патологией быстрое восстановление эутиреоза имеет первостепенное значение, но не всегда достижимо с помощью медикаментозной терапии. Факторы, позволяющие спрогнозировать эффективность и длительность терапии ГК, могут иметь решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения пациента [9, 10, 20, 22].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность терапии ГК у пациентов с АМИТ2 в виде монотерапии и в комбинации с тиреостатиками на основании ретроспективного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

#### Место проведения

Исследование было проведено на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### Время исследования

В исследование включены пациенты с АМИТ2, проходившие стационарное лечение с января 2006 по декабрь 2008 г.

### Исследуемые популяции

Использовался сплошной способ формирования изучаемой популяции. В исследование включены пациенты в возрасте 18–85 лет с манифестным тиреотоксикозом, отсутствием гиперваскуляризации при доплерографии, сниженным захватом технеция пертехнетата по данным сцинтиграфии щитовидной железы и низким уровнем АТ-рТТГ, приемом амиодарона не менее 1 мес или отменой его не более чем за 12 мес до развития АМИТ2. Средний срок приема препарата составил 104 [52; 135] дня.

Критериями исключения являлись: беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства.

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование, включившее 38 пациентов с АМИТ2 (20 мужчин и 18 женщин). В зависимости от варианта медикаментозной терапии сформированы 3 группы пациентов: без терапии ( $n=19$ ), получавшие ГК ( $n=11$ ) или комбинацию ГК и тиреостатиков ( $n=8$ ). Срок наблюдения составил 6–18 мес, включая период лечения. Прием ГК в стартовой дозе, эквивалентной преднизолону 30 [30; 40] мг/сут, продолжался до нормализации уровней свободных фракций тиреоид-

ных гормонов, в дальнейшем осуществлялось снижение дозы на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены. Продолжительность приема ГК составила 82 [71; 104] дня. Тиамазол назначался в дозе 30 [30; 40] мг/сут, длительность терапии составила 30 [24; 60] дней. У 7/8 человек прием тиамазола предшествовал назначению ГК.

### Описание медицинского вмешательства

Клинические методы обследования включали анализ анамнестических (суточная доза, длительность приема амиодарона, сопутствующая сердечно-сосудистая патология), антропометрических данных, оценку функционального состояния щитовидной железы: определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций тироксина (свТ4) и трийодтиронина (свТ3), АТ-ТПО, АТ-рТТГ. Всем пациентам выполнялись УЗИ щитовидной железы с доплерографией, сцинтиграфия с пертехнетатом технеция-99mTcO<sub>4</sub>. Медикаментозная терапия проводилась ГК или в комбинации с тиамазолом.

### Методы

Диагноз АМИТ2 устанавливался при наличии сниженного уровня ТТГ  $<0,4$  мЕд/л, превышении значений свТ4  $>23,2$  пмоль/л, референсном или свТ3  $>6,5$  пмоль/л в сыворотке крови, отсутствии АТ-рТТГ ( $<1$  МЕ/л), гиперваскуляризации при доплерографии, низком захвате пертехнетата технеция-99mTcO<sub>4</sub> по данным сцинтиграфии щитовидной железы ( $<1\%$ ).

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определялись иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Immulite (США); свТ3 (референс 3,5–6,5 пмоль/л) — иммунохемилюминесцентным методом с помощью набора Bayer-ACS:180 (Германия); АТ-ТПО — иммуноферментным методом с помощью набора «Хема-Медика» (Россия), референс 0–60 МЕ/мл; АТ-рТТГ — радиорецепторным методом с помощью набора CIS Bio International (Франция), референс 0–1 МЕ/л. УЗИ щитовидной железы проводили аппаратом Hitachi EUB-405 plus с линейным датчиком 7,5 МГц, сцинтиграфию щитовидной железы с пертехнетатом технеция-99mTcO<sub>4</sub> — с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, Бостон, Массачусетс, США). Эффективность терапии в группах оценивалась по времени достижения эутиреоза на фоне терапии и длительности тиреотоксикоза. В качестве дополнительного показателя оценивалась частота рецидива тиреотоксикоза после отмены ГК.

Ремиссией АМИТ2 являлось достижение эутиреоза — нормализация сывороточных уровней свТ4, свТ3 (подтверждалась дважды при снижении ГК и дважды после отмены с интервалом 1 мес) с последующим восстановлением референсного значения ТТГ  $>0,4$  мЕд/л (обязательно через 1 и 3 мес после отмены ГК; в дальнейшем каждые 3 мес).

### Статистический анализ

Проверка количественных данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного

диапазона (Ме [Q1; Q3]), для категориальных переменных — в процентах. Определение статистической значимости различий между группами для количественных данных проводилось с использованием критерия Краскала–Уоллиса с последующим применением *post-hoc* анализа — апостериорные парные сравнения с помощью критерия Манна–Уитни (критерия Данна) с применением поправки Бонферрони. Анализ номинальных данных производился с помощью точного критерия Фишера с последующим *post-hoc* анализом, сила связи между признаками определялась с помощью значения  $V$  Крамера. Для оценки изменений количественных показателей в связанных выборках использовался критерий Фридмана. Для оценки связи переменных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена с интерпретацией по шкале Чеддока. Построение прогностических моделей производилось методом парной и множественной линейной регрессии, регрессии Кокса. Для оценки влияния факторов на выживаемость применялся метод Каплана–Мейера с использованием лог-ранк критерия Манталя–Кокса. Различия считались статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ . Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, Chicago, IL, USA).

### Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ПМГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №10-08 от 11 декабря 2008 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализирована медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты) 38 пациентов с АмИТ2: 20 мужчин (52,6%) и 18 женщин (47,4%). До госпитализации в эндокринологический стационар все пациенты наблюдались кардиологом, 9/38 (23,7%) — эндокринологом. В зависимости от варианта терапии были сформированы 3 группы: без терапии ( $n=19$ ), терапия ГК ( $n=11$ ), комбинация ГК с тиамазолем ( $n=8$ ).

Характеристика пациентов по группам представлена в таблице. В нашей выборке отмечалось равномерное распределение пациентов по полу. Средний возраст составил 62,0 [52,8; 66,3] года. В группе ГК ИМТ был достоверно меньшим по сравнению с группой без терапии ( $p=0,026$ ). Большая часть пациентов (27/38 (71,1%)) были компенсированы по имеющейся сердечно-сосудистой патологии и не имели выраженной левожелудочковой

Таблица. Основные характеристики пациентов

Показатель	Без терапии ( $n=19$ )	ГК ( $n=11$ )	ГК + тиамазол ( $n=8$ )	p-value
Пол, n (%):				
мужчины	8 (42,11)	6 (54,55)	6 (75,00)	0,331
женщины	11 (57,89)	5 (45,45)	2 (25,00)	
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	62,0 [55,0; 66,5]	60,0 [55,0; 67,5]	60,0 [46,0; 65,5]	0,548
НПС, n (%):				
предсердные	17 (89,4)	7 (63,6)	8 (100)	0,320
желудочковые	1 (5,3)	2 (18,2)		
комбинированные	1 (5,3)	2 (18,2)		
Стенокардия II, III ФК, n (%)	8 (42,1)	6 (54,5)	5 (62,5)	0,587
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	6 (31,6)	3 (27,3)	3 (37,5)	0,894
ФВЛЖ, %, Ме [Q1; Q3]	62,0 [60,0–67,0]	59,0 [41,5–64,5]	61,5 [54,0–66,0]	0,621
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (73,7)	10 (90,9)	5 (62,5)	0,331
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (5,3)	4 (36,4)	1 (12,5)	0,076
Инсульт, n (%)	1 (5,3)	2 (18,2)	1 (12,5)	0,528
Миокардит, n (%)	2 (10,5)			0,348
Порок сердца, n (%)	3 (15,8)	2 (18,2)	1 (12,5)	0,945
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	31,00 [27,20; 33,00]	24,80 [24,08; 27,85]	28,25 [24,30; 30,97]	0,044*
СД2, n (%)	2 (10,53)		1 (12,50)	0,507
СКФ <sub>СКД-EPF</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	79,00 [68,50; 87,50]	65,00 [53,50; 79,50]	70,00 [66,00; 89,50]	0,205
Суточная доза Ам, мг, Ме [Q1; Q3]	200 [200; 200]	200 [200; 300]	300 [200; 400]	0,194
Длительность Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	67,0 [13,5; 127,0]	64,0 [39,5; 128,0]	118,0 [104,0; 155,0]	0,181
Отмена Ам (до/при АмИТ2)	7 (36,8)/10 (52,6)	2 (18,2)/9 (81,8)	2 (25,0)/6 (75,0)	0,526
Время АмИТ2 от начала приема Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	81,0 [50,0; 146,0]	119,0 [78,0; 144,0]	122,0 [105,0; 155,0]	0,325
Время АмИТ2 от отмены Ам, недели, Ме [Q1; Q3]	36,0 [30,0; 48,0] ( $n=7$ )	88,0 [83,0; 96,0] ( $n=3$ )	310,0 [10,0; 52,0] ( $n=2$ )	0,041*

Показатель	Без терапии (n=19)	ГК (n=11)	ГК + тиамазол (n=8)	p-value
ТТГ, мкМЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	0,01 [0,10; 0,12]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,04]	0,076
свТ4 <sub>манифест</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	28,3 [25,2; 32,5]	36,2 [33,0; 49,4]	53,1 [46,3; 68,5]	<0,001*
свТЗ <sub>манифест</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,6 [6,3; 7,2] (n=10)	6,90 [5,6; 8,2] (n=2)	12,9 [8,2; 17,5] (n=2)	0,132
свТ4/свТЗ <sub>манифест</sub> , Ме [Q1; Q3]	4,0 [3,0; 5,2]	5,1 [4,9; 5,2]	3,1 [22,6; 3,6]	0,198
свТ4 <sub>макс</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	32,1 [28,0; 35,4]	38,4 [34,9; 52,6]	68,5 [53,8; 104,2]	<0,001*
свТЗ <sub>макс</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	7,0 [6,3; 7,2] (n=11)	8,2 [7,6; 8,5] (n=3)	34,6 [24,2; 40,4] (n=3)	0,020*
свТ4/свТЗ <sub>макс</sub> , Ме [Q1; Q3]	3,96 [3,39; 5,26]	4,66 [4,40; 4,77]	2,90 [2,53–3,25]	0,110
свТ4 <sub>ГК</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]		38,1 [32,1; 58,4]	73,9 [42,2; 75,6]	0,032*
свТ4 <sub>ГК2нед</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]		28,7 [23,7; 37,0]	48,2 [33,3; 58,5]	0,039*
свТ4 <sub>ГК1мес</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]		23,4 [19,6; 29,3]	39,3 [22,4; 47,2]	0,099
свТ4 <sub>ГК</sub> , пмоль/л, Ме [Q1; Q3]		23,4 [18,6; 24,1]	22,0 [19,5; 23,8]	0,745
АТ-ТПО, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	24,5 [13,5; 89,3]	13,0 [12,0; 23,0]	16,6 [13,3; 19,8]	0,771
АТ-рТТГ, МЕ/мл, Ме [Q1; Q3]	0,5 [0,4; 0,7] n=12	0,7 [0,6; 0,8] n=4	0,7 [0,4; 0,9] n=4	0,355
Объем ЩЖ, мл, Ме [Q1; Q3]	17,0 [15,0; 21,7]	16,3 [13,3; 17,0]	20,5 [15,0; 25,3]	0,331
ИЗ <sub>99тТсО4</sub> %, Ме [Q1; Q3]	0,5 [0,3; 0,6]	0,4 [0,1; 0,6]	0,2 [0,1; 0,4]	0,550
ГК <sub>клиничАМИТ2</sub> , дни, Ме [Q1; Q3]		35,0 [26,5–52,0]	50,5 [32,5–75,0]	0,265
ГК <sub>лабАМИТ2</sub> , дни, Ме [Q1; Q3]		12,0 [3,5; 25,0]	20,0 [9,0; 48,0]	0,432
Доза ГК, мг/сут, Ме [Q1; Q3]		30 [25; 30]	30 [30; 40]	0,136
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни, Ме [Q1; Q3]		27,0 [18,0; 34,5]	51,0 [22,5; 69,5]	0,047*
АМИТ2 <sub>клинич</sub> , дни, Ме [Q1; Q3]	57,0 [40,0; 103,5]	78,0 [46,0; 95,0]	102,5 [90,0; 122,5]	p <sub>2-3</sub> =0,020*
АМИТ2 <sub>лаб</sub> , дни, Ме [Q1; Q3]	30,0 [20,0; 57,0]	41,0 [26,0; 62,0]	75,0 [66,5; 107,5]	p <sub>2-3</sub> =0,016*
Клин-лаб, дни, Ме [Q1; Q3]	22,0 [14,0; 36,0]	24,0 [15,0; 32,5]	15,0 [14,0; 29,5]	0,881

**Примечание:** НРС — нарушения ритма сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД2 — сахарный диабет 2 типа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; Ам — амиодарон; свТ4<sub>манифест</sub> — уровень свТ4 при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТЗ<sub>манифест</sub> — уровень свТЗ при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4/свТЗ<sub>манифест</sub> — соотношение значений свТ4 к свТЗ при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4<sub>макс</sub> — максимальное регистрируемое значение свТ4; свТЗ<sub>макс</sub> — максимальное регистрируемое значение свТЗ; свТ4/свТЗ<sub>макс</sub> — соотношение максимальных значений свТ4 к свТЗ; свТ4<sub>ГК</sub> — уровень свТ4 при назначении глюкокортикоидов; свТ4<sub>ГК2нед</sub> — уровень свТ4 через 2 недели терапии глюкокортикоидами; свТ4<sub>ГК1мес</sub> — уровень свТ4 через 1 месяц терапии глюкокортикоидами; свТ4<sub>ГК</sub> — уровень свТ4 при снижении дозы глюкокортикоидов; ГК<sub>клиничАМИТ2</sub> — время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК; ГК<sub>лабАМИТ2</sub> — время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения ГК; эутиреоз от начала терапии ГК — время достижения эутиреоза от начала терапии ГК; ИЗ<sub>99тТсО4</sub> — индекс захвата пертехнетата технеция; АМИТ2<sub>клинич</sub> — длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свТ4 и свТЗ; АМИТ2<sub>лаб</sub> — длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свТ4 и свТЗ; клин-лаб — интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза.

\*различия показателей между группами терапии статистически значимы (p<0,05).

недостаточности (медиана ФВЛЖ 62,0 [54,0; 66,0]%). У 26,3% (n=10) человек в анамнезе осуществлялось немедикаментозное восстановление сердечного ритма: электрическая кардиоверсия — 13,2% (n=5), радиочастотная абляция — 7,9% (n=3), имплантация искусственного водителя ритма — 5,3% (n=2). Виды нарушений ритма, послуживших причиной назначения амиодарона, представлены на рис. 1. У всех пациентов рецидивирование нарушений ритма сердца было перманентным проявлением АМИТ2. Негативных сердечно-сосудистых исходов за период тиреотоксикоза зарегистрировано не было. ФВЛЖ в динамике после разрешения АМИТ2 была известна у 6/38 пациентов (5 человек из группы без терапии и 1 из группы ГК), отмечалось статистически значимое ее увеличение (p=0,041).

Не было статистически значимых различий между группами по суточной дозе и длительности приема амиодарона (у 3 пациентов интервал составил 286, 386 и 1286 дней). В 28,9% (n=11) случаев терапия амиодароном была завершена до развития тиреотоксикоза, дальнейший прием препарата после подтверждения АМИТ2 сохранился только у 2 (5,3%) пациентов.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальному уровню свТ4. В нашей выборке 60,5% (n=23) имели легкое течение АМИТ2 (свТ4 <40 пмоль/л), 31,6% (n=12) — умеренное (свТ4 40–80 пмоль/л), 7,9% (n=3) — тяжелое (свТ4 >80 пмоль/л). Наиболее выраженным тиреотоксикоз оказался в группе комбинированного лечения: исходный и максимальный уровень свТ4, а также максимальный уровень свТЗ были значимо выше

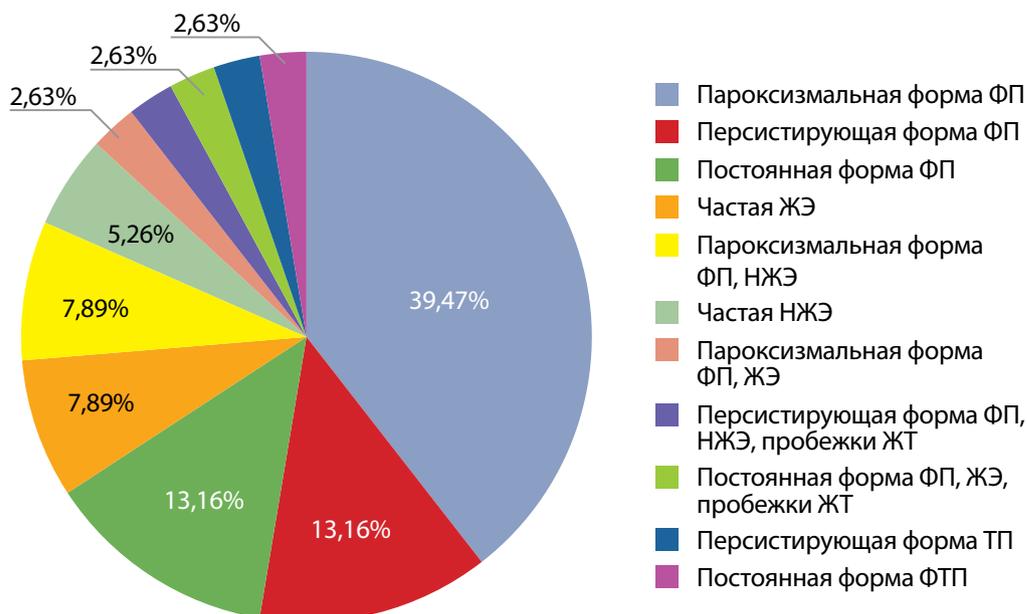


Рисунок 1. Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона.

Примечание: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ФТП — фибрилляция и трепетание предсердий, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖТ — желудочковая тахикардия.

по сравнению с группой без терапии ( $p=0,001$ ,  $p<0,001$  и  $p=0,016$  соответственно). С группой ГК-терапии статистически значимых различий по этим показателям не выявлено ( $p=0,547$ ,  $p=0,190$ ,  $p=0,402$  соответственно). Уровень свТ4 при манифестации тиреотоксикоза в группе ГК был значимо выше, чем в группе без терапии,  $p=0,035$ .

Три группы не различались по объему щитовидной железы, индексу захвата пертехнетата технеция-99mTcO<sub>4</sub>, уровням АТ-ТПО, АТ-рТТГ.

В качестве ГК-терапии пациенты получали преднизолон, лишь в одном случае — метилпреднизолон в эквивалентной дозе. Не было различий между группами по стартовой дозе ГК, времени назначения ГК от появления клинической симптоматики ( $p=0,265$ ) и лабораторного подтверждения тиреотоксикоза ( $p=0,432$ ).

Уровень свТ4 перед назначением ГК был достоверно выше в группе комбинированной терапии,  $p=0,032$ . При оценке динамики уровня свТ4 на фоне терапии в группе ГК через 2 нед наблюдалось снижение значений с 38,1 [32,1; 58,4] до 28,7 [23,7; 37,0] пмоль/л ( $p=0,057$ ), эутиреоз был достигнут у 36,4% (4/11) пациентов; достоверное снижение отмечено через 1 мес от начала терапии: с 38,1 [32,1; 58,4] до 23,4 [19,6; 29,3] пмоль/л ( $p=0,001$ ), эутиреоз достигнут у 63,6% (7/11) пациентов. В группе комбинированной терапии через 2 нед от начала приема ГК снижение уровня свТ4 произошло с 73,9 [42,2; 75,6] до 48,2 [33,3; 58,5] пмоль/л ( $p=0,137$ ), эутиреоз достигнут у 25% (2/8) пациентов; через 1 мес — с 73,9 [42,2; 75,6] до 39,3 [22,4; 47,2] пмоль/л ( $p<0,001$ ), эутиреоз достигнут у 37,5% (3/8) пациентов (рис. 2).

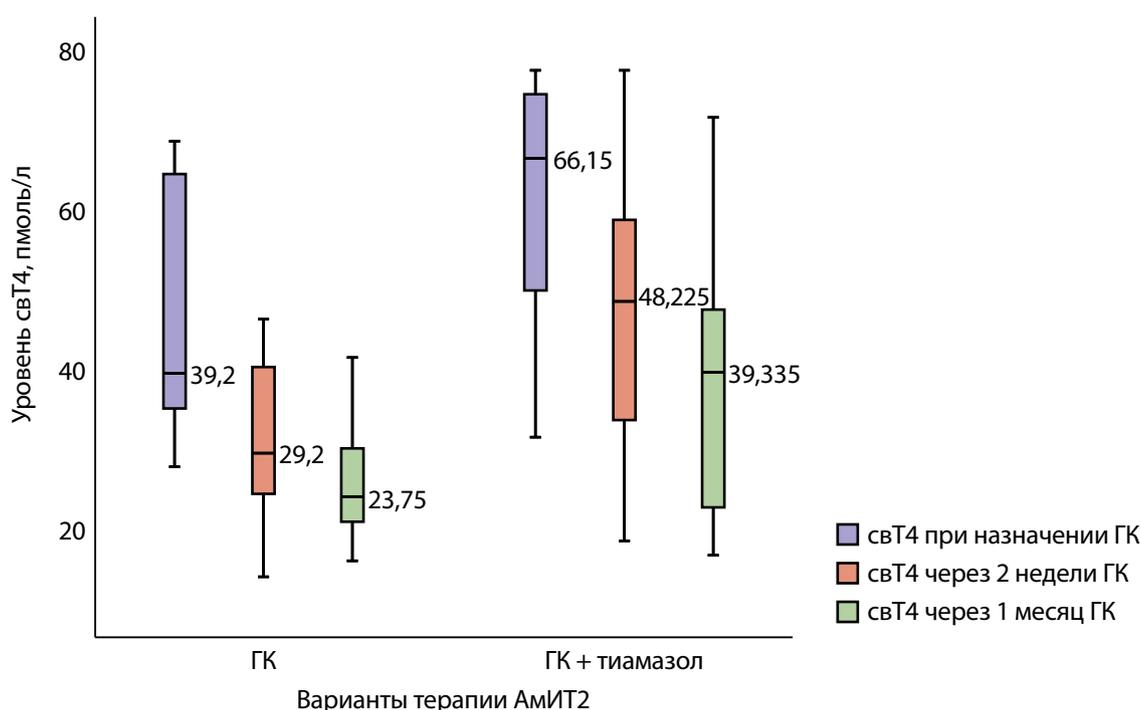


Рисунок 2. Динамика уровня свТ4 при назначении глюкокортикоидов.

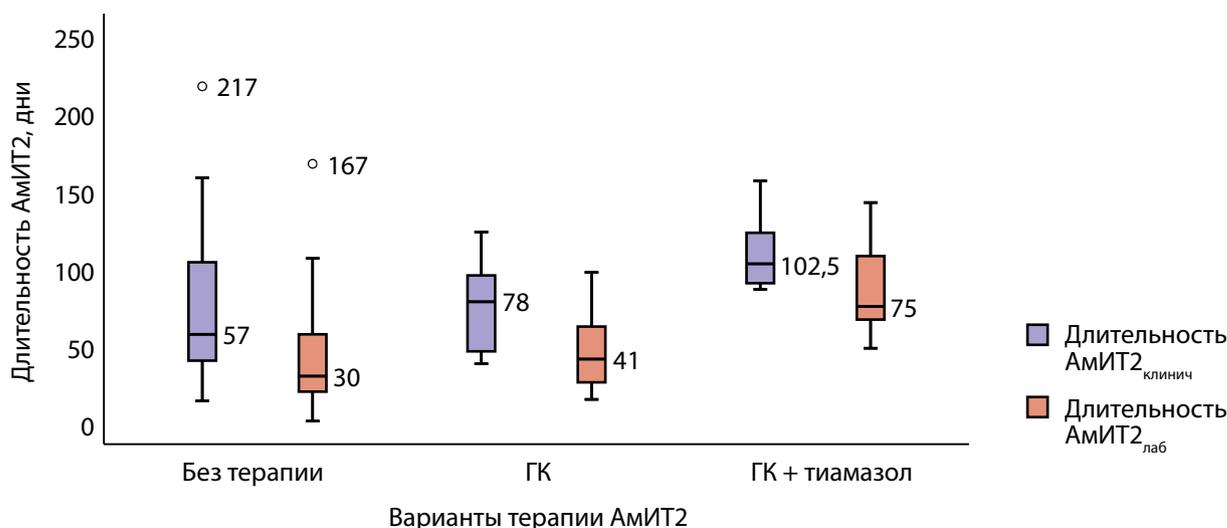


Рисунок 3. Длительность АМИТ2 при различных вариантах терапии.

Достоверных корреляционных связей между временем достижения эутиреоза в группе ГК с полом, ИМТ, возрастом, суточной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнем свТ4 при манифестации и назначении ГК, объемом щитовидной железы не установлено.

В группе комбинированного лечения при сравнении с группой ГК время достижения эутиреоза статистически значимо было большим ( $p=0,047$ ), однако корреляционных связей с дозой ( $p=0,338$ ) и длительностью приема тиамазола ( $p=0,911$ ), уровнем свТ4 при манифестации ( $p=0,352$ ) и назначении ГК ( $p=0,531$ ), а также с полом, ИМТ, суточной дозой амиодарона и длительностью приема, объемом щитовидной железы не выявлено. В этой группе уровень свТ4 через 1 мес терапии ГК и время достижения эутиреоза коррелировали с возрастом:  $r=-0,857$ ;  $p=0,007$  и  $r=-0,786$ ;  $p=0,021$  соответственно. При оценке методом парной линейной регрессии подтверждена зависимость уровня свТ4 через 1 мес терапии ГК от возраста: увеличение возраста на 1 год предполагает уменьшение уровня свТ4 через 1 мес терапии ГК на 1,3 пмоль/л (константа=112,075, коэффициент регрессии  $B=-1,313$ ;  $R^2=0,627$ ,  $p=0,019$ ).

Длительность АМИТ2 от появления клинической симптоматики до нормализации свободных фракций тиреоидных гормонов в группе комбинированного лечения была большей по сравнению с группой ГК ( $p=0,020$ ) (рис. 3). Выявленная корреляционная связь длительности тиреотоксикоза с объемом щитовидной железы ( $p=0,826$ ;  $p=0,011$ ) не была подтверждена методом парной линейной регрессии ( $R^2=0,366$ ,  $p=0,112$ ). В группе ГК длительность тиреотоксикоза коррелировала со временем назначения ГК от начала клинической симптоматики ( $p=0,881$ ;  $p<0,001$ ); при линейном регрессионном анализе: константа=36,319, коэффициент регрессии  $B=0,920$ ;  $R^2=0,605$ ,  $p=0,005$ . Статистически значимых различий по исходному уровню свТ4 и при назначении ГК в этой группе не было ( $p=0,109$ ). С помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса оценена зависимость достижения эутиреоза в течение 1 мес терапии ГК от времени назначения ГК ( $p=0,001$ ): медиана срока общей выживаемости составила 102,0±31,5 (95% ДИ 40,2–163,8), средний срок достижения эутиреоза

83,8±12,1 (95% ДИ 60,1–107,6); при назначении ГК≤30 дней от начала клинической симптоматики тиреотоксикоза средний срок достижения эутиреоза составил 42,0±4,0 (95% ДИ 34,2–49,8) дня; при назначении ГК>30 дней от возникновения клинических симптомов — 107,7±11,1 (95% ДИ 85,9–129,6) дня (рис. 4).

Длительность АМИТ2 от лабораторного подтверждения до достижения эутиреоза в группе без терапии коррелировала с уровнем свТ4 при манифестации тиреотоксикоза:  $r=0,587$ ;  $p=0,008$ . При оценке зависимости показателей методом парной линейной регрессии отмечалась тенденция к достоверности:  $R^2=0,203$ ,  $p=0,053$  (константа=-29,542, коэффициент регрессии  $B=2,505$ ). При коррекции на интервал «клиническая симптоматика — лабораторное подтверждение» данная корреляция не была статистически значимой.

Значения выживаемости по длительности тиреотоксикоза в зависимости от вида терапии были сопоставлены с помощью кривых Каплана–Мейера. Медиана срока общей выживаемости составила 78,0±8,5 (95% ДИ 61,4–94,6), средний срок достижения эутиреоза — 82,2±6,9 (95% ДИ 68,6–95,9); в группе без терапии медиана составила 57,0±8,0 (95% ДИ 41,4–72,6), средний срок 75,4±11,6 (95% ДИ 52,6–98,2) дня; в группе ГК медиана составила 78,0±17,1 (95% ДИ 44,6–111,4) дня, средний срок достижения эутиреоза — 74,6±9,6 (95% ДИ 55,9–93,4) дня, в группе комбинированной терапии медиана составила 102,0±9,2 (95% ДИ 84,0–120,0) дня, средний срок достижения эутиреоза — 109±8,8 (95% ДИ: 91,8–126,2) дня ((Log Rank (Mantel–Cox)=0,372)) (рис. 5).

Изменение общей выживаемости пациентов по длительности тиреотоксикоза в зависимости от пола, возраста, ИМТ, исходного уровня свТ4, объема щитовидной железы, суточной дозы амиодарона, длительности его приема, наличия/отсутствия ГК-терапии, тиреостатической терапии оценено с помощью метода регрессии Кокса. В результате отбора предикторов методом исключения по Вальду статистической значимости ни для одного из факторов получено не было, переменные на последнем шаге: объем щитовидной железы ( $p=0,064$ ), длительность приема амиодарона ( $p=0,097$ ).

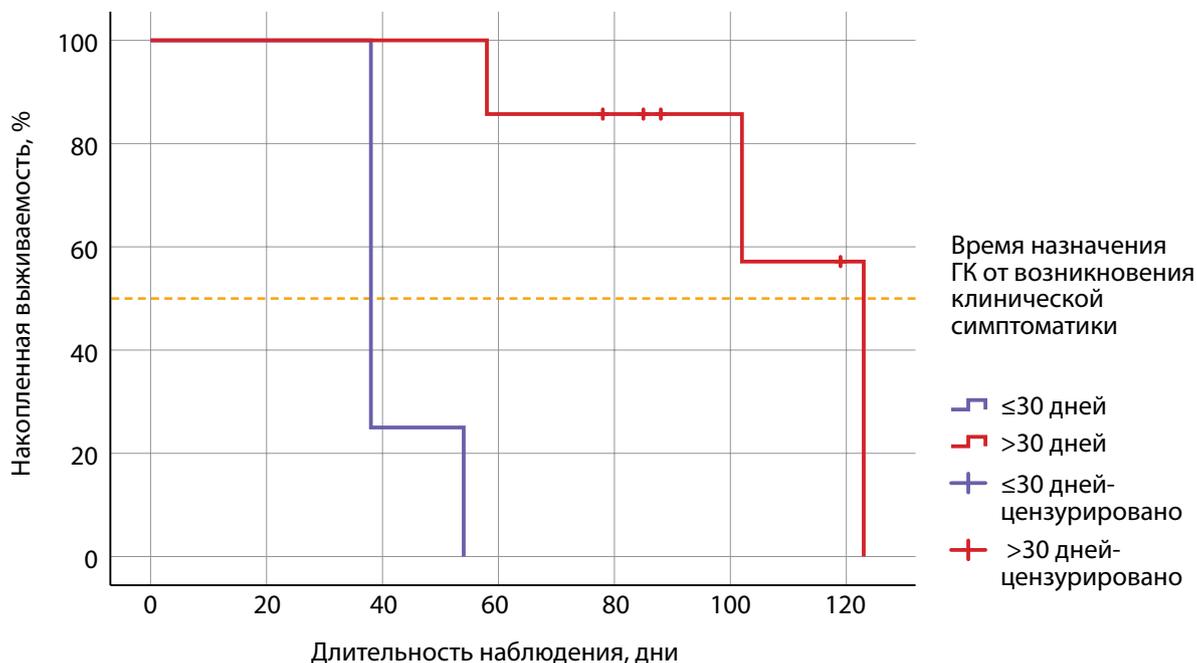


Рисунок 4. Кривая Каплана–Мейера, характеризующая выживаемость пациентов с недостижением эутиреоза в течение 1 месяца терапии глюкокортикоидами в зависимости от времени их назначения (группа ГК).

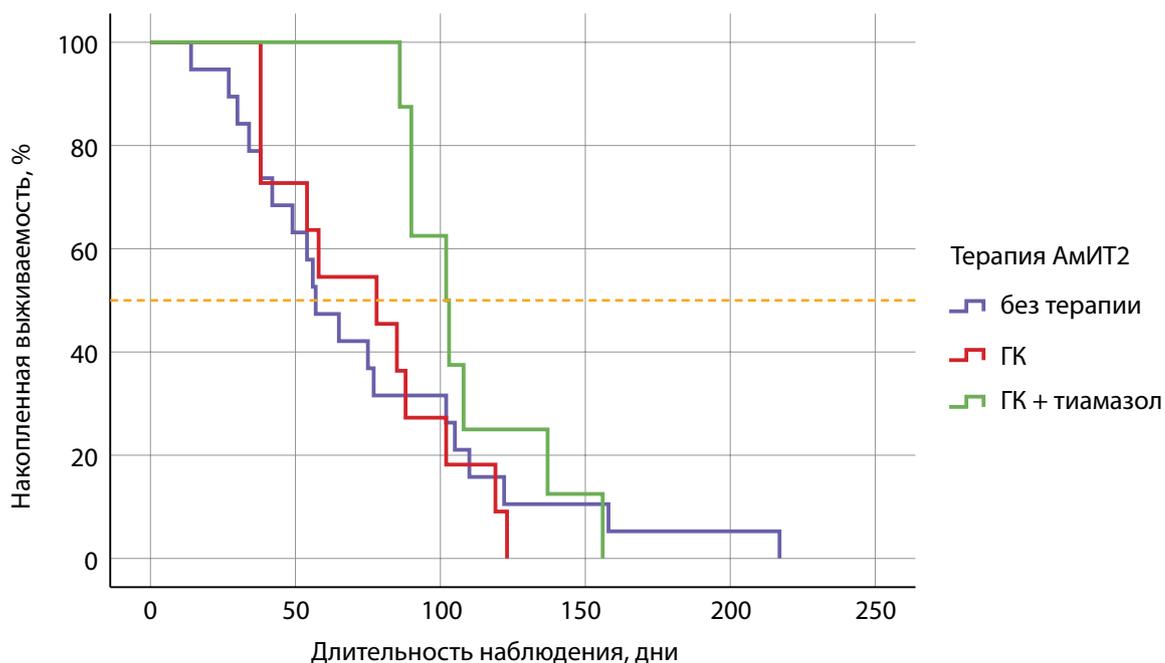


Рисунок 5. Кривая Каплана–Мейера, характеризующая выживаемость пациентов по длительности тиреотоксикоза в зависимости от вида терапии.

При дальнейшем наблюдении рецидивов АмИТ2 после отмены ГК не возникало. Транзиторный гипотиреоз отмечен у 4 пациентов (10,5%), с длительностью 46,00 [18,75; 226,25] нед и средним уровнем ТТГ 7,67 [6,07; 17,26] мкМЕ/мл. Через 12 мес после перенесенного АмИТ2 уровень ТТГ был известен у 68,4% (26/38) пациентов. Субклинический гипотиреоз наблюдался у 3 пациентов с максимальным значением ТТГ до 6,8 мкМЕ/мл, у остальных функция щитовидной железы оставалась сохранной, средний уровень ТТГ составил 3,36 [2,29; 4,00] мкМЕ/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение АмИТ2, особенно в сочетании с сопутствующей ему кардиальной патологией, остается сложной задачей [9]. Обусловлено это как возможным тяжелым течением самого тиреотоксикоза, недостаточной и отсроченной восприимчивостью к медикаментозной терапии, так и выраженностью декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, усиливающей негативные последствия АмИТ2 [23]. Возможно, быстрое достижение эутиреоза у таких пациентов имеет основное значение [24].

На сегодняшний день пероральные ГК — препараты выбора для лечения пациентов с умеренным и тяжелым течением АмИТ2 [9, 10]. Они влияют на патогенетические механизмы развития АмИТ2, оказывают противовоспалительное, мембраностабилизирующее действия, подавляют цитотоксические и цитолитические реакции. Снижают конверсию Т4 в Т3, ингибируя активность 5'-дейодиназы 1-го типа [25].

В 20% случаев АмИТ2 может разрешиться самопроизвольно [26]. Необходимость назначения ГК при субклинических и легких формах зависит от выраженности проявлений сердечно-сосудистой патологии и обсуждается совместно с кардиологом [27]. По результатам нашего исследования, у 17 пациентов группы без терапии максимальный уровень свТ4 не превышал 40 пмоль/л (легкое течение), лишь у двух — 50,2 и 90,8 пмоль/л; свТ3 (n=11) до 10,1 пмоль/л.

Выбор стартовой дозы ГК был обусловлен уровнем свТ4: большая — при умеренном и тяжелом течении АмИТ2. Средняя доза преднизолона 0,5 мг/кг (30–40 мг/сут), а также медиана времени достижения эутиреоза (32 [15,0; 45,5] дня) сопоставимы с результатами итальянских (28–40 дней) [20, 22, 24] и австралийских коллег (32–35 дней) [28]. На фоне терапии преднизолоном отмечалось статистически значимое снижение уровня свТ4 в обеих группах.

По мнению F. Bogazzi, N. Patel и соавт., высокий уровень свТ4 связан с худшим ответом на медикаментозную терапию [22, 28]. В 15–20% случаев АмИТ2 для достижения эутиреоза требуется более продолжительное время — до 6–8 мес [9, 29]. В нашем исследовании различия во времени достижения эутиреоза в группе ГК и комбинированной терапии были статистически значимы, но достоверной корреляции с уровнем свТ4 не выявлено. Возможно, это связано с более поздним назначением ГК. Так, временной интервал от начала проявлений клинической симптоматики до назначения ГК в группе комбинированной терапии составил 50,5 [32,5–75,0] дня по сравнению с 35,0 [26,5–52,0] днями в группе ГК, значимость времени назначения ГК для терапевтического ответа подтвердилась с помощью лог-ранк критерия Мантеля–Кокса. Полученные медианы длительности тиреотоксикоза в этих группах 102,5 [90,0; 122,5] дня (минимум 86, максимум 156) и 78,0 [46,0; 95,0] дня (минимум 38, максимум 123) соответственно, сопоставимы с результатами F. Bogazzi, M. Isaacs, D. Cappellani и соавт.: 35–180 дней [22, 30, 31].

В ретроспективных исследованиях N. Patel, D. Conen и соавт. не выявлено различий по времени нормализации уровней свТ4 и ТТГ у пациентов в зависимости от того, получали они терапию преднизолоном или нет [28, 32]. В связи с этим возникает вопрос, действительно ли преднизолон изменяет естественное течение заболевания, т. е. сокращает время достижения эутиреоза. В нашем исследовании при сравнении групп по длительности тиреотоксикоза на временном графике статистически значимых различий не получено, однако тяжесть заболевания была более выраженной в группе комбинированной терапии. Возможно, истинные максимальные значения свТ4 были известны не у всех пациентов группы без терапии. Наличие ГК-терапии не явилось предиктором и в нашей многофакторной прогностической модели. На наш взгляд, данный вопрос требует дальнейшего изучения. Интерес вызывает и ин-

формация о дозозависимом эффекте ГК при АмИТ2, применении высоких доз парентеральных форм ГК, подобных исследований крайне мало, проведены на малых выборках, полученные результаты противоречивы [33, 34].

По данным проспективного исследования F. Bogazzi и соавт., уровень свТ4 более 50 пг/мл и объем щитовидной железы более 12 мл значительно увеличивают время достижения эутиреоза, несмотря на проводимую ГК-терапию. Разрушение большего объема паренхимы приводит к более высоким значениям свТ4 и увеличивает длительность тиреотоксикоза [22]. Однако мы не можем предположить, какой процент этого объема будет вовлечен в деструктивный процесс в каждом конкретном случае. Превышение объема щитовидной железы в нашем исследовании отмечено у 1 пациента в группе ГК — 28 мл, 2 пациентов в группе комбинированного лечения — 25,3 и 29,9 мл и 3 в группе без терапии — 29,3, 64,8 и 84 мл. При этом он не коррелировал с максимальными значениями тиреоидных гормонов. В группе без терапии 2 пациентки со смешанным зобом 64,8 и 84 мл вызывали сомнения по поводу наличия смешанной формы АмИТ. Однако в обоих случаях отмечено преобладание повышения свТ4 (максимальные значения 37,4 и 36,5 пмоль/л соответственно) над свТ3 (до 7,0 пмоль/л), низкий уровень АТ-рТТГ, снижение эхогенности, отсутствие гиперваскуляризации паренхимы и узловых образований (с множественными полостными включениями), низкий захват <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата по данным сцинтиграфии, что позволило классифицировать тиреотоксикоз в АмИТ2. Сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом не проводилась. Прогностическим фактором ответа на ГК-терапию в нашем исследовании оказался возраст.

Деструктивные формы тиреотоксикоза не сопровождаются увеличением синтеза тиреоидных гормонов и не требуют лечения тионамидами [24, 28]. Обоснование добавления тиреостатиков заключается в том, что не всегда возможно точно дифференцировать тип АмИТ и, вероятно, наличие смешанных форм [9, 10, 17]. Тем не менее истинный АмИТ2 на сегодняшний день является наиболее распространенной формой тиреотоксикоза [12, 13, 35]. Ретроспективное исследование итальянских коллег продемонстрировало неэффективность применения тионамидов и отсроченное достижение эутиреоза [24]. В нашем исследовании отсутствие дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе у пациентов в группе комбинированной терапии привело к нецелесообразному приему тиамазола, отсроченному назначению ГК и большей длительности тиреотоксикоза.

#### Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволяют определить адекватную тактику ведения пациента и направление дальнейших исследований.

#### Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с небольшим объемом выборки, ретроспективной оценкой имеющейся медицинской документации, неполным набором данных, отсутствием единого алгоритма динамики функции щитовидной железы, невозможностью оценки нежелательных событий, связанных с ГК-терапией, тиреоидного статуса и сердечно-сосудистых исходов в отдаленном периоде после перенесенного АмИТ2.

### Направления дальнейших исследований

Данный ретроспективный анализ был проведен как начальный этап для определения основных направлений и задач последующих проспективных исследований (оценка предикторов развития, длительности и тяжести АМИТ2, эффективности и безопасности различных стартовых доз преднизолона, факторов отсроченного ответа на терапию ГК, отдаленных сердечно-сосудистых исходов).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальным вариантом лечения при умеренном и тяжелом течении АМИТ2 является терапия ГК в средних дозах, при этом отсутствует четкая зависимость между временем достижения эутиреоидного состояния и длительностью приема, дозой преднизолона, объемом щитовидной железы. В качестве предиктора терапевтического ответа возможно рассматривать возраст пациента, важен временной интервал от возникновения клинической симптоматики до начала терапии ГК. Применение тиреостатических препара-

тов при АМИТ2 нецелесообразно. Создание прогностических моделей эффективности и длительности терапии обеспечит выбор оптимальной, безопасной тактики ведения пациентов и персонализированный подход.

### 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.** Ермолаева А.С. — сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание основного текста статьи; Фадеев В.В. — научное руководство проводимого исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №7. — С. 4594. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7):4594. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5):373-498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
3. Ono K, Iwasaki Y, Akao M, et al. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J*. 2022; 86(11): 1790-1924. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1212>
4. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №7. — С. 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminsuchiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7):4600. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40):3997-4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
6. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019; 29(5):285-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
7. Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(1):2-13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03350.x>
8. Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, et al. Amiodarone: A comprehensive guide for clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020; 20(6):549-558. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00401-5>
9. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018; 7(2):55-66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>
10. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 2020. — Т. 16. — №2. — С. 12-24. [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020; 16(2):12-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
11. Maqdasy S, Benichou T, Dalle S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019; 80(1):54-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001>
12. Uchida T, Kasai T, Takagi A, et al. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol*. 2014; 14(2):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/534904>
13. Улупова Е.О., Богданова Г.А., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Соотношение свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 и 2 типов // *Трансляционная медицина*. — 2018. — Т. 5. — №3. — С. 28-35. [Ulupova EO, Bogdanova GA, Karonova TL, Grineva EN. Free thyroid hormones ration in patients with amiodaron-induced thyrotoxicosis type 1 and type 2. *Translational Medicine*. 2018; 5(3):28-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-28-35>
14. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(3):388-394. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x>
15. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2018; 1(5):e36. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr2.36>
16. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82(3-4):163-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.009>
17. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., и др. Клинические рекомендации. Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит) // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №2. — С. 57-83. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(2):57-83. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>

18. Censi S, Bodanza V, Manso J, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Differential diagnosis using 99mTc-SestaMIBI and Target-to-Background Ratio (TBR). *Clin Nucl Med*. 2018; 43(9):655-662. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002207>
19. Uzan L, Guignat L, Meune C, et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf*. 2006; 29(3):231-236. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200629030-00006>
20. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(2):499-506. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2390>
21. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(11):3374-3380. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1678>
22. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2):556-562. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2059>
23. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(4):533-536. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02122>
24. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10):3757-3762. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0940>
25. Tauveron I, Batisse-Lignier M, Maqdasy S. Challenges in the management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Presse Med*. 2018; 47(9):746-756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.09.001>
26. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease — a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013; 167(3): 821-826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.02.015>
27. Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 4-13. [Mel'nichenko GA, Larina II. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive*. 2018; 90(10):4-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-13>
28. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, Kaye G. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis - do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Hear Lung Circ*. 2014; 23(6):549-554. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.01.013>
29. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(5):1999-2002. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021874>
30. Isaacs M, Costin M, Bova R, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9(6):549-554. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00482>
31. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(1):dgz041. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz041>
32. Conen D, Melly L, Kaufmann C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(24):2350-2355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.054>
33. Campi I, Perego GB, Ravogli A, et al. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(5):519-524. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0515>
34. Cappellani D, Urbani C, Manetti L, et al. Effect of high-dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: an exploratory study. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(11):1637-1643. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01252-2>
35. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(4): 533-537. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x>

Рукопись получена: 27.02.2023. Одобрена к публикации: 19.07.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Ермолаева Александра Сергеевна [Alexandra S. Ermolaeva, MD]**; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6471-8252>; SPIN-код: 7307-5586; e-mail: [a.s.arkhipova@inbox.ru](mailto:a.s.arkhipova@inbox.ru).

**Фадеев Валентин Викторович**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417; e-mail: [walfad@mail.ru](mailto:walfad@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 17-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13267>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(6):17-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13267>

## ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА У ЛИЦ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

© Н.Н. Катамадзе, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Возрастные изменения оказывают большое влияние на регуляцию водно-электролитного гомеостаза в организме, который управляется сложным взаимодействием факторов окружающей среды, питьевым поведением, секрецией ряда гормонов и гормоноподобных веществ, а также иннервацией и функциональным состоянием почек. Хорошо известно, что изменения, которые являются частью физиологического старения, лежат в основе нарушений водно-электролитного баланса, что усугубляется наличием возраст-ассоциированных заболеваний, приемом лекарственных препаратов или рядом внешних факторов, таких как неполноценное питание, потребление жидкости, наличие деменции.

В данном обзоре рассмотрены данные литературы по влиянию нормального старения на развитие патологии водно-натриевого баланса, включая дегидратацию пациентов старческого возраста, гипонатриемию, гипернатриемию, изменения секреции антидиуретического гормона и активности элементов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** водно-электролитный обмен; гипонатриемия; гипернатриемия; антидиуретический гормон; АДГ; ренин; альдостерон; РААС; старческий возраст; старение.

## FEATURES OF WATER-ELECTROLYTE BALANCE IN PERSONS OF THE OLDER AGE GROUP

© Nino N. Katamadze\*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Age-related changes have a great influence on the regulation of water and electrolyte homeostasis in the body, which is regulated by a complex interaction of environmental factors, drinking behavior, the secretion of a number of hormones and hormone-like substances, as well as the innervation and functional state of the kidneys. It is well known that the changes that are part of physiological aging underlie fluid and electrolyte imbalances, exacerbated by the presence of age-related diseases, medications, or a number of external factors such as malnutrition, fluid intake, and the presence of dementia. This review considers literature data on the effect of normal aging on the development of pathology of the water-sodium balance, including dehydration of senile patients, hyponatremia, hypernatremia, changes in the secretion of antidiuretic hormone and the activity of elements of the renin-angiotensin-aldosterone system.

**KEYWORDS:** water and electrolyte metabolism; hyponatremia; hypernatremia; antidiuretic hormone; ADH; renin; aldosterone; RAAS; aging.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения водно-электролитного гомеостаза встречаются во всех областях клинической медицины и связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно среди лиц старше 75 лет [1]. По данным Роттердамского исследования из 776 человек старшей возрастной группы, 15% пациентов имели по крайней мере 1 нарушение электролитного баланса, при этом наиболее распространенными были гипонатриемия (7,7%) и гипернатриемия (3,4%) [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к старшей возрастной группе относятся люди пожилого (60–74 года), старческого (75–90 лет) возрастов и долгожители (старше 90 лет). В связи с этим исследование механизмов возрастных изменений регуляции водно-электролитного баланса является актуальной проблемой.

Процесс старения неминуемо ведет к изменениям в системе гомеостаза, участвующей в регуляции водно-

электролитного баланса. В норме эта система функционирует для поддержания состава жидкости и электролитов в пределах узкого референсного диапазона. Важными механизмами поддержания данного гомеостаза в организме человека являются взаимовлияние гормонов нейроэндокринной системы (антидиуретический гормон (АДГ, син. вазопрессин), аперин), ряда натрийуретических пептидов, гормонов надпочечников (альдостерон), а также восприятие чувства жажды, которое регулирует потребление жидкости, работу мочевыделительной системы, дополнительно координируемой еще и нейрональными влияниями.

Показано, что изменения, которые являются частью нормального старения, лежат в основе нарушений водно-электролитного баланса, что усугубляется наличием возраст-ассоциированных заболеваний, приемом лекарственных препаратов или рядом внешних факторов, таких как неполноценное питание и потребление жидкости.

В данном обзоре основное внимание уделено возрастным изменениям, влияющим на водно-электролитный гомеостаз, и клиническим последствиям, к которым эти изменения могут приводить.

### ОБЕЗВОЖИВАНИЕ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Люди старческого возраста очень восприимчивы к обезвоживанию, которое является наиболее частой причиной почечной недостаточности и водно-электролитных нарушений [1]. Триггером обезвоживания может служить воздействие даже легких стрессов, таких как ограничение воды, лихорадка, инфекционное заболевание или диарея. Поскольку прием жидкости — единственный способ пополнить дефицит воды, а почки играют первостепенную роль в снижении дальнейших потерь жидкости, снижение чувства жажды и ухудшение концентрационной способности почек играют важную роль в предрасположенности пожилых людей к обезвоживанию.

Жажда может рассматриваться как защитный механизм организма в ответ на предполагаемый дефицит жидкости. Считается, что осморецепторные клетки локализованы в сосудистом органе терминальной пластинки и участках прилежащего переднего гипоталамуса вблизи передней стенки третьего желудочка мозга [3]. Когда эти клетки обезвожены, они задействуют нейронные цепи и активируют центральные системы секреции АДГ и жажды.

АДГ секретируется в крупноклеточных нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса в ответ на активацию осморецепторов. Классические биологические функции АДГ осуществляет благодаря связыванию с вазопрессиновыми рецепторами 2 типа (AVP2R) на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек. АДГ увеличивает проницаемость для воды в собирательных трубочках, тем самым обеспечивая осмотическое равновесие между мочой и гипертоническим мозговым интерстицием. Конечным результатом этого процесса является повышение концентрации мочи и уменьшение ее объема (антидиурез) [4, 5].

### СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Активация осморецепторов гипоталамической области, которая происходит при повышении осмотического давления крови более 280 мосм/л  $H_2O$ , а также волюморецепторов левого предсердия при уменьшении объема крови усиливает синтез АДГ супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса. АДГ, в свою очередь, усиливает реабсорбцию воды в канальцах нефронов [6].

Ишемия почек, активация рецепторов приводящих артериол нефрона при уменьшении почечного кровотока или кровопотере, а также натриевых рецепторов плотного пятна юкстагломерулярного комплекса при дефиците натрия усиливают синтез и высвобождение в кровь ренина и его активность. Образующийся под влиянием ренина ангиотензин II активно воздействует на почечную гемодинамику.

Ангиотензин II, активируя ангиотензиновые рецепторы 2 типа ( $AT_2$ ), действует как сосудосуживающее средство в междольковых артериях, а также в приносящей и выносящей клубочковых артериолах, с большим эффектом на выносящую. Эти действия повышают внутриклубочковое капиллярное давление. Преимущественная вазоконстрикция выносящей артериолы и повышение гидростатического давления в клубочках помогают сохранять скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в состоянии активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но мезангиальная, афферентная и системная вазоконстрикция снижают почечный кровоток и, как следствие, СКФ. Конечным результатом действия ангиотензина II является увеличение фильтрационной способности почек на фоне относительно небольшого снижения СКФ [7].

Не менее важным является действие ангиотензина II в канальцевом аппарате почек. Порядка 60–80% воды и растворенных веществ, отфильтрованных в клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах, а ангиотензин II оказывает прямое влияние на этот процесс. Принято считать, что ангиотензин II стимулирует транспорт натрия и воды в проксимальных канальцах почек [8]. Реабсорбция натрия ( $Na$ ) и бикарбоната ( $HCO_3^-$ ) осуществляется за счет люминального  $Na^+/H^+$  (NHE3) и базолатерального  $Na^+/HCO_3^-$  котранспортеров. Субнанолярные концентрации ангиотензина II стимулируют оба этих обменника, что приводит к увеличению транспорта натрия и воды, а также к повышенной реабсорбции  $HCO_3^-$ . Кроме того, ангиотензин II стимулирует экспрессию  $H^+/-AT$ Фазы,  $Na^+/K^+/-AT$ Фазы и активирует котранспортер  $Na^+/глюкозы$ , что приводит к увеличению абсорбции натрия, воды и бикарбоната [9, 10].

Следует помнить, что основная часть опосредованных ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) эффектов связана с действием альдостерона в дистальных извитых канальцах. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальных отделах за счет своего воздействия как на симпортер хлорида натрия, также известный как  $Na^+/Cl^-$ -котранспортер (NCC), так и на эпителиальные натриевые каналы собирательных трубочек (ENaC) [11].

Уменьшение объема внеклеточной жидкости и ангиотензин II повышают активность центра жажды в гипоталамусе. Антидиуретическим и антинатрийуретическим механизмам противостоят диуретические и натрийуретические. Главными действующими факторами их являются реномедулярные почечные простагландины и атриопептиды [11].

Диуретический эффект опосредован снижением высвобождения АДГ с одновременным увеличением высвобождения предсердного натрийуретического пептида (ПНП). ПНП вырабатывается в клетках предсердий, он подавляет реабсорбцию натрия, повышает СКФ, снижает проницаемость собирательных трубочек почек для воды, способствуя диурезу и натрийурезу, ингибирует вазопрессорный ответ на ангиотензин II и эндотелин-1, снижает системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений, секрецию АДГ, альдостерона и ренина [12]. Содержание ПНП в предсердиях и секреция его в кровь увеличиваются под влиянием приема избыточного количества воды и поваренной соли, растяжения предсердий, при повышении артериального

давления, а также при стимуляции рецепторов AVP2R и  $\alpha$ -адренорецепторов [12].

Свои функции ПНП осуществляет посредством сложных молекулярных механизмов. В почках ПНП связывается с рецептором натрийуретического пептида-A (NPR-A) и усиливает его гуанилатциклазную активность, тем самым увеличивая внутриклеточную выработку циклического гуанозинмонофосфата, способствуя натрийурезу. Противодействуя эффектам РААС, в клубочковых капиллярах под влиянием ПНП увеличивается скорость фильтрации. По ходу нефрона натрийуретическое и диуретическое действие ПНП опосредовано ингибированием базолатеральной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, снижением апикального переносчика натрия, калия и белковых органических переносчиков в проксимальных канальцах —  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера. В собирательных трубках ПНП снижает реабсорбцию натрия путем ингибирования катионных каналов, управляемых циклическими нуклеотидами, эпителиального натриевого канала и гетеромерного канала [12].

Данные механизмы функционируют постоянно и обеспечивают восстановление водно-электролитного гомеостаза при кровопотере и обезвоживании, избытке воды в организме, а также при колебаниях осмотической концентрации внеклеточной жидкости. Изменения водного обмена обозначаются как положительный (накопление в организме избытка воды) или отрицательный (дефицит в организме воды) водный баланс. Если эффективность системы регуляции водного баланса недостаточна, развиваются различные варианты нарушений.

### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЧЕК ПРИ НОРМАЛЬНОМ СТАРЕНИИ

Нормальное старение сопровождается изменениями анатомии и функции почек (табл. 1). Почечная масса постепенно снижается от своего первоначального веса примерно 250–340 г у молодых людей до 180–200 г к возрасту 80–90 лет [13]. С возрастом количество гистологически здоровых клубочков уменьшается, а процент гиалинизированных и склерозированных — увеличивается [14].

Таким образом, происходит уменьшение эффективной фильтрующей поверхности почек, увеличение количества мезангиальных клеток, снижение количества эпителиальных клеток и утолщение базальной мембраны клубочков.

В рамках нормального процесса старения наблюдаются изменения в гемодинамике почек: сужается просвет междольевых и дуговых артерий, повышается извитость внутридольевых капилляров. В кортикальном слое почек происходит отложение гиалина в стенках артериол, что приводит к атрофии гладкомышечных клеток, облитерации просвета артериол и утрате клубочковых капилляров. В юкстамедуллярной области гломерулярный склероз может приводить к появлению анастомозов между афферентными и эфферентными артериолами. Однако приток крови к мозговому веществу почек сохраняется через прямые артерии и в старческом возрасте [15].

Анатомические изменения стареющей почки сопровождаются изменениями функции почек, несмотря на то, что прямая связь между анатомическими и функциональными изменениями не установлена, известно, что почечный кровоток снижается в ходе процесса старения примерно на 10% за каждое десятилетие после достижения юношеского возраста, так что к 90 годам почечный кровоток составляет примерно 300 мл/мин, что на 50% меньше, чем в 30-летнем возрасте. Снижение почечной перфузии наиболее выражено в корковом веществе почек с минимальным влиянием на мозговое вещество [16].

СКФ остается относительно стабильной до 30 лет, после чего снижается примерно на 0,7–0,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год. Последствием старения также является снижение не только выделительной, но и концентрационной функции, а также натрий-сберегающей способности почек [17]. Эти изменения снижают способность почек сохранять натрий и воду в условиях повышенных потерь и могут приводить к гиповолемии и обезвоживанию. С другой стороны, неспособность выделять избыточную жидкость приводит к тому, что люди старческого возраста подвержены риску водной интоксикации и гипонатриемии.

Таблица 1. Влияние старения на регуляцию натрия и воды

<b>Возрастные изменения в почках</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение массы почек.</li> <li>• Снижение почечного кровотока.</li> <li>• Снижение СКФ.</li> <li>• Нарушение разбавляющей способности дистальных почечных канальцев.</li> <li>• Снижение концентрационной способности почек.</li> <li>• Нарушение сохранения уровня натрия.</li> <li>• Развитие резистентности почек к действию АДГ</li> </ul>
<b>Гормональные изменения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АДГ.</li> <li>• Нормальная или повышенная базальная секреция.</li> <li>• Повышенная реакция на осмотическую стимуляцию.</li> <li>• Снижение ночной секреции.</li> <li>• РААС.</li> <li>• Снижение активности ренина плазмы.</li> <li>• Снижение продукции альдостерона</li> </ul>
<b>Потребление жидкости</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение потребления жидкости.</li> <li>• Снижение восприятия чувства жажды</li> </ul>

## РОЛЬ ПОЧЕК В ПОДДЕРЖАНИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Реабсорбция воды из собирательных трубочек осуществляется благодаря созданию градиента концентрации (противотока) между интерстицием и канальцевым аппаратом почек. Градиент концентраций создается за счет накопления мочевины и ионов натрия в интерстициальной жидкости и сосудах почек (*vasa recta*). Формирование конечной мочи — довольно сложный процесс. Канальцевая моча сначала осмотически концентрируется в нисходящем отделе петли Генле, затем разбавляется в восходящем отделе петли Генле, прежде чем окончательно сконцентрироваться в собирательных трубочках [18].

Когда два раствора разделены мембраной, которая проницаема для воды и непроницаема для растворенных веществ, вода перемещается через мембрану от раствора с меньшей концентрацией к раствору с большей концентрацией, пока оба раствора не достигнут равновесия. Это движение называется осмосом. Осмос не может продолжаться бесконечно — он прекращается, когда растворенные вещества по обе стороны мембраны имеют одинаковую осмотическую силу (осмотическое давление). Осмоляльность мочи в собирательных трубочках составляет приблизительно 60 мОсм/л, тогда как осмоляльность интерстициальной жидкости — приблизительно 1200 мОсм/л. АДГ приводит к активации каскада реакций с вовлечением цАМФ, что ведет к движению пузырьков с аквапорином-2 (AQP-2), являющимся транспортным белком для воды клеточной мембраны, и встраиванию этих пузырьков в апикальную мембрану клеток, обращенную в сторону первичной мочи, что способствует увеличению проницаемости собирательных трубочек для воды, натрия и мочевины, тем самым обеспечивая осмотическое равновесие между канальцевой мочой и интерстицием почек. Конечным результатом этого процесса является извлечение воды из канальцевой мочи, что приводит к повышению ее концентрации и уменьшению объема (антидиурез). Самым активным осмолем в собирательных трубочках является мочевина, создающая концентрационный градиент в медулярном интерстиции почек для обеспечения антидиуретического действия в собирательных трубочках. Важность роли мочевины в механизме концентрации мочи была подтверждена дефектами концентрации мочи в различных мышинных моделях с нокаутированными переносчиками мочевины [19].

АДГ увеличивает фосфорилирование и накопление транспортеров мочевины (UT-A1, UT-A3) в апикальной мембране и тем самым активирует эти транспортеры. Важно отметить, что собирательные трубочки мозгового слоя почек являются единственным участком, в котором под действием АДГ увеличивается проницаемость для мочевины, а не для воды, как в остальных частях собирательных трубочек, тем самым повышается концентрационный градиент [20].

Иннервация почек также вносит большой вклад в поддержание осмоляльности крови. Осмоляльность внеклеточной жидкости практически всецело принадлежит натрию, поэтому даже минимальные изменения его концентрации приводят к существенным электролитно-метаболическим сдвигам внутри клетки, перемещению воды через клеточную мембрану в сторону градиента концентраций и изменению объема клеток. Почки интенсивно иннервированы симпатическими нейронами, которые способны напрямую

повышать канальцевую реабсорбцию натрия. Симпатическая активация также может повышать секрецию ренина и кровоснабжение почек, что косвенно способствует реабсорбции натрия. Было показано, что активация дофаминовых рецепторов, обнаруживаемых по ходу почечных трубочек и почечных сосудов, приводит к натрийурезу, диурезу и расширению почечных сосудов [21].

В почечном клубочке ангиотензин II, норадреналин и эндотелин приводят к сокращению артериол, тогда как простагландины I и E, брадикинин, ANP и дофамин оказывают сосудорасширяющее действие. В почечных трубочках ангиотензин II, норадреналин, гормон роста и инсулин стимулируют реабсорбцию натрия, тогда как дофамин и паратиреоидный гормон ее подавляют. В петле Генле катехоламины стимулируют реабсорбцию натрия, тогда как простагландин E способствует натрийурезу [21].

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

### Нарушение выведения воды почками в пожилом возрасте

Способность выводить воду из организма определяется такими факторами, как адекватная доставка растворенного вещества в область разведения (почечная перфузия и СКФ), функционально интактный дистальный участок разведения (дистальный каналец и восходящая часть петли Генле) и подавление АДГ во избежание реабсорбции воды в собирательных трубочках [22]. Почки пожилых людей в меньшей степени способны разбавлять мочу и выводить воду. Наиболее важным фактором в данном процессе является возрастное снижение СКФ [17].

Согласно литературным данным, у пожилых людей высвобождение эндогенного АДГ в ответ на тесты с осмотической стимуляцией, например инфузию гипертонического раствора или 24-часовую депривацию воды, является аномально высоким, что свидетельствует о повышенной чувствительности осморцепторов гипоталамуса к повышению осмоляльности крови [23, 24]. Обычно повышение осмоляльности плазмы всего на 1–2% является достаточным для увеличения концентрации АДГ в плазме до 1 пг/мл. Следует отметить, что существует осмотический порог высвобождения АДГ для любого человека, и этот чувствительный механизм помогает поддерживать осмоляльность плазмы в диапазоне от 275 до 295 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. АДГ взаимодействует с собственным рецептором AVP2R, который экспрессируется в собирательных трубочках почек.

Возрастных дегенеративных изменений ядер, в которых продуцируется АДГ, по-видимому, не наблюдается. Нет никаких признаков разрушения клеток, уменьшения количества нейронов или потери разветвления дендритов, что часто обнаруживается в других отделах стареющего мозга. Более того, количество нейросекреторного материала в данных ядрах не отличается по количеству от такового у более молодых субъектов [25]. С другой стороны, у пожилых людей снижена чувствительность почечных канальцев к действию АДГ. Исследование, проведенное Catudios-Vallero J. и соавт. на крысах в возрасте 8–9 мес, показало, что хроническое воздействие на почки повышенного содержания АДГ приводит к снижению чувствительности почек к гормону, возможно, за счет подавления экспрессии AVP2R и передачи внутриклеточных сигналов [26].

### Изменение баланса натрия в старческом возрасте

В норме стареющая почка без приобретенного заболевания способна адекватно регулировать уровень натрия в крови. Возраст-ассоциированное снижение почечного кровотока и СКФ способствует пассивной реабсорбции жидкости, что увеличивает риск водной интоксикации и гипонатриемии. В целом способность стареющей почки эффективно реабсорбировать натрий снижена. Факторы, связанные с этим явлением, включают влияние возраста на снижение количества функционирующих нефронов, уровня ренина, альдостерона [27].

У пациентов старческого возраста реабсорбция натрия в проксимальных канальцах соответствует таковой в молодом возрасте, но заметно снижена способность к реабсорбции натрия в восходящем отделе петли Генле. Это приводит к увеличению количества натрия, доставляемого в дистальные сегменты, и к снижению способности создания градиента концентрации в интерстиции мозгового вещества. Результатом данных изменений является снижение способности концентрировать мочу в пожилом возрасте [28].

### Возрастные изменения в РААС

Активность РААС существенно изменяется с возрастом, что обусловлено не только фактором старения, но и применением большого количества лекарственных средств, оказывающих непосредственное влияние на различные звенья данной системы.

A. Fernández-Atucha и соавт. [29] обнаружили, что у пожилых мужчин активность ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови ниже, чем у молодых мужчин. Доказано, что здоровые пожилые люди в возрасте 62–70 лет имеют более низкую концентрацию альдостерона и активность ренина в плазме [27]. Снижение концентрации альдостерона, по-видимому, является прямым результатом снижения активности ренина плазмы, а не возрастных изменений в надпочечниках, поскольку синтез альдостерона и кортизола на фоне инфузии адренкортикотропного гормона у пожилых людей остается неизменным.

### КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА У ЛЮДЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Наиболее распространенными и клинически значимыми нарушениями водно-электролитного обмена у людей старческого возраста являются гипонатриемия и гипернатриемия.

### Гипонатриемия

Гипонатриемия, определяемая как уровень Na в сыворотке <135 ммоль/л, является наиболее частым нарушением электролитного баланса у людей в старческом возрасте [30]. M. Miller и соавт., исследовавшие 405 амбулаторных пациентов старческого возраста, средний возраст которых составил 78 лет, сообщили о 11% случаев гипонатриемии [31]. В другом наблюдательном исследовании этих же авторов [32] обнаружено, что частота гипонатриемии была в 2 раза выше и составила порядка 22% среди пациентов старческого возраста, проживающих в учреждениях длительного ухода. В литературе также представлены данные о том, что среди госпитализированных пациентов старческого возраста гипонатриемия может возникать еще чаще. В исследовании M.Y. Rao и соавт. показано, что у 518 (36%) из 1440 пациентов старше 74 лет, поступивших в отделение интенсивной терапии в течение 18 мес, уровень натрия в сыворотке крови был <135 ммоль/л, а у 100 (6,9%) пациентов — <125 ммоль/л [33].

Гипонатриемия отражает дисбаланс между уровнями воды и натрия в плазме. Риск развития гипонатриемии значительно выше у пациентов старческого возраста из-за нарушения физиологической регуляции водно-электролитного баланса, повышенной распространенности заболеваний, вызывающих гипонатриемию, и полипрагмазии [34].

Факторы риска гипонатриемии делятся на следующие категории.

1. Повышение потребления свободной воды.
2. Снижение потребления электролитов.
3. Снижение способности выводить воду.
4. Истощение запасов натрия.

Ограниченная диета по потреблению натрия у лиц старшего возраста (например, диета «тосты и чай») может сама по себе приводить к развитию гипонатриемии. Этот тип гипонатриемии может возникнуть у людей старческого возраста со сниженной СКФ, которые придерживаются диеты с низким содержанием соли и белка, но при этом пьют большое количество воды. В этих случаях наблюдаются уменьшение филтраты в канальцевом аппарате почек из-за сниженной СКФ и, возможно, хронического абсолютного дефицита натрия, а также повышение реабсорбции воды в связи с ограниченной скоростью экскреции осмолей (Na, мочевины); таким образом, когда потребление воды превышает способность почек экскретировать воду, возникает гипонатриемия [35].

Состояния, связанные со снижением способности выводить воду у пациентов старческих возрастных групп, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Состояния, связанные со снижением выделения жидкости из организма

1. Возрастное снижение способности почек экскретировать разбавленную мочу
2. Идиопатический синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)
3. Лекарственно-индуцированный СНСАДГ
4. Воспалительное заболевание легких с СНСАДГ
5. Злокачественное новообразование с СНСАДГ
6. Поражение ЦНС

Согласно литературным данным, среди людей старческого возраста СНСАДГ является наиболее частой причиной гипонатриемии, а от 26 до 60% случаев СНСАДГ имеют идиопатическую природу [36].

Гипонатриемия у людей старшей возрастной группы связана со снижением нейрокогнитивных функций, нестабильностью походки, падениями, частыми переломами костей, развитием остеопороза, частотой повторных госпитализаций, потребностью в длительном уходе и высокой смертностью [37, 38].

Тяжелая/выраженная гипонатриемия (менее 125 ммоль/л) может привести к смерти вследствие вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, вызванного отеком головного мозга. В норме церебральная атрофия защищает людей старческого возраста от развития такого вклинения, поскольку в черепе остается «больше места». Однако наличие внутрочерепного кровоизлияния или опухоли может подвергать пациентов старших возрастных групп высокому риску развития отека головного мозга. Кроме того, гипоксия, наиболее важный фактор риска смерти у пациентов с выраженной гипонатриемией, нередко встречается у данной группы пациентов. Легкая гипонатриемия может вызвать анорексию, а пациенты с гипонатриемией в гериатрическом отделении демонстрируют значительно более низкую приверженность к питанию, чем пациенты с эунатриемией [39].

B. Renneboog и соавт. обнаружили, что пациенты с легкой/умеренной хронической «асимптоматической» гипонатриемией имеют низкие показатели при оценке когнитивных функций, таких как повседневная активность, тест на оценку психического состояния, шкала гериатрической депрессии, тест на подвижность и т.д., по сравнению с пациентами, у которых отмечалась эунатриемия. В этом же исследовании показано, что у «бессимптомных» пациентов с гипонатриемией вероятность падения была в 67 раз выше, чем у пациентов с нормонатриемией. Показательным является также то, что нестабильность походки улучшалась при коррекции гипонатриемии [40, 41].

Несколько исследований показали повышенную частоту переломов у пациентов с гипонатриемией, следовательно, можно рассмотреть вопрос целесообразности оценки уровня натрия в сыворотке крови у людей старческого возраста с переломами и/или неустойчивой походкой [42]. J.G. Verbalis и соавт. продемонстрировали на крысиной модели, как хроническая гипонатриемия может приводить к увеличению количества остеокластов и потере костной массы [43]. По данным американской национальной программы социального исследования (NHANES III), умеренная гипонатриемия у пациентов старческого возраста связана с риском развития остеопороза. Риск переломов повышен у пациентов с гипонатриемией [44] из-за высокой частоты спонтанных падений и, возможно, из-за вызванного гипонатриемией остеопороза. Согласно данным R. Tolouian и соавт., у пациентов с переломом шейки бедра после случайного падения вероятность наличия гипонатриемии в 4,8 раза выше по сравнению с контрольной группой [45]. Эти данные, безусловно, подтверждают высокую социальную значимость диснатриемии в пожилом и старческом возрасте.

Гипонатриемия может быть разделена на следующие категории: эволемиическая, гиповолемиическая, гиперволемиическая.

Как указывалось ранее, СНСАДГ является наиболее частой причиной гипонатриемии у людей старческого возраста и по определению связан с эволемиической гипонатриемией. Гипотиреоз редко вызывает гипонатриемию, но в тяжелых случаях, таких как микседема, может привести к снижению сердечного выброса и СКФ, что повышает секрецию вазопрессина и нарушает возможности почек выводить свободную воду [46].

Гиперволемиическую гипонатриемию можно наблюдать у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени и почечной недостаточностью, а также при приеме избыточного количества воды [46].

Гиповолемиическая гипонатриемия может быть вызвана плохо контролируемым или невыявленным сахарным диабетом, первичной надпочечниковой недостаточностью, синдромом церебральной потери соли, диареей, рвотой и применением диуретиков. При вторичной надпочечниковой недостаточности снижение уровня кортизола приводит к отсутствию подавления вазопрессина с последующим нарушением экскреции свободной воды, тогда как при первичной надпочечниковой недостаточности снижение уровня альдостерона приводит к потере натрия почками [47].

Прием тиазидных диуретиков является ведущей причиной гиповолемиической гипонатриемии. Гипонатриемия, индуцированная тиазидами, представляет собой серьезный побочный эффект лечения этими препаратами, и наблюдается очень часто — до 1 случая на 7 пациентов, получающих тиазидные диуретики [48]. Препараты данной группы усиливают диурез, нарушая реабсорбцию натрия за счет блокады  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -котранспортера (SLC12A3) в проксимальном сегменте дистального извитого канальца. Когда канал  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  заблокирован, сниженные уровни натрия, проникающего через люминальную мембрану, угнетают действие  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса, уменьшая прохождение  $\text{Na}^+$  и воды в интерстиций [49]. Сокращение внеклеточного объема жидкости стимулирует барорегулируемую секрецию АДГ, которая приводит к максимальной реабсорбции воды, что требует существенной потери натрия и массы тела. Было бы разумно предположить, что тиазиды непосредственно индуцируют высвобождение АДГ или усиливают реакцию собирательных трубочек на циркулирующий АДГ. По-видимому, существует индивидуальная восприимчивость к этим эффектам, поскольку гипонатриемия возникает не у всех пациентов и обычно рецидивирует при повторном введении препаратов.

В большинстве случаев гипонатриемия развивается вскоре после начала приема препарата, хотя может произойти и на более позднем этапе лечения. Этот побочный эффект может сохраняться в течение месяца после прекращения приема препарата, но, как правило, быстро регрессирует после прекращения приема тиазидных диуретиков [48].

Гипонатриемия может возникать также вследствие прямых почечных потерь натрия — с неадекватным натрийурезом. Развившаяся в результате этого гиповолемия стимулирует соответствующее неосмотическое высвобождение вазопрессина, что приводит к снижению выделения воды почками, но не может компенсировать потерянный объем жидкости и натрия с мочой. Это может быть следствием заболеваний почек, таких как кистозная болезнь почек, анальгетическая нефропатия, хронический пиелонефрит и обструктивная уропатия.

### Лечение гипонатриемии

Лечение людей старших возрастных групп с гипонатриемией должно быть направлено на устранение основной причины с учетом остроты, тяжести и степени гипонатриемии у соответствующего пациента. Введение внутривенного физиологического раствора (0,9%) обычно является основным методом лечения гиповолемической гипонатриемии.

У пациентов с эуволемической гипонатриемией тактикой лечения может являться ограничение жидкости в зависимости от тяжести симптомов, остроты и степени гипонатриемии. Цель лечения гипонатриемии — выделение мочи на 500 мл больше, чем прием жидкости внутрь. Однако это относительно сложно реализовать на практике. Предикторами вероятной неэффективности ограничения жидкости являются высокая осмоляемость мочи (>500 мОсм/кг H<sub>2</sub>O), объем суточной мочи менее 1500 мл в сутки, снижение концентрации натрия в сыворотке менее 2 ммоль/л/сут в течение 24–48 ч ограничения жидкости менее 1000 мл/сут [50].

При неэффективности ограничения жидкости используют введение 3% гипертонического раствора. У лиц с тяжелыми симптомами и/или концентрацией Na в сыворотке <120 ммоль/л рекомендуется быстрое болюсное вливание 100–150 мл гипертонического 3% раствора в течение 10–20 мин, что обычно приводит к повышению уровня натрия в сыворотке крови более чем на 3–4 ммоль/л. Повышение сывороточного Na от 4 до 8 ммоль/л и не более 10 ммоль/л в течение первых 24 ч или у пациентов с высоким риском синдрома осмотической демиелинизации от 4 до 6 ммоль/л в день является безопасным для пациента. Есть также данные о введении гипертонического раствора вместе с десмопрессинном или коррекции чрезмерного (выше желаемого) содержания натрия в крови с помощью десмопрессина с одновременным введением 5% декстрозы, растворенной в воде, что применяется для управления скоростью коррекции натрия в крови [51].

### Гипернатриемия

Распространенность гипернатриемии заметно увеличивается с возрастом. Основной физиологической реакцией организма на гипернатриемию является усиление жажды. Однако у людей старческого возраста восприятие жажды снижено. Это может быть связано с ослаблением когнитивных функций, приемом различных лекарственных препаратов или возрастным поражением гипоталамуса, например, вследствие поражения мелких сосудов. Происходит также снижение секреции ангиотензина II, что играет важную роль в развитии гипернатриемии [27]. Кроме того, способность почек выводить натрий значительно уменьшается из-за сниженной чувствительности к вазопрессину на уровне канальцевых рецепторов и снижения концентрационного градиента в мозговом веществе почек [52].

N.A. Snyder и соавт. проанализировали данные 120 и 137 госпитализированных в стационар пациентов и обнаружили, что уровень натрия в сыворотке >145 ммоль/л отмечался у 1,5% пациентов, получавших неотложную помощь в стационаре, и у 0,6% пациентов, получавших плановое стационарное лечение. В другом ретроспективном исследовании, включавшем 15 187 па-

циентов, 162 (1,1%) пациента были старше 60 лет, при этом у 57% развилась гипернатриемия во время госпитализации, а у остальных 43% — гипернатриемия была зарегистрирована при поступлении [53].

К факторам риска развития гипернатриемии относят повышенную потерю воды и снижение ее потребления. Развитие гипернатриемии вследствие повышенного потребления соли в целом является казуистикой. Этиология повышенной потери воды включает: осмотический диурез (вызванный диуретиками или глюкозурией), некомпенсированный несахарный диабет (абсолютный дефицит или резистентность к вазопрессину) [54], возрастное нарушение концентрационной способности почек, резистентность к действию вазопрессина (возрастная и приобретенная (например, лекарственные препараты)), заболевание почечных канальцев, осмотическая диарея, рвота, неощутимая потеря жидкости с чрезмерным потоотделением или тахипноэ.

Причины снижения потребления воды включают нарушение восприятия жажды и когнитивных функций у людей старческого возраста или инвалидизацию пациентов, обеспечивающую доступ к жидкости. Неадекватное потребление жидкости, как правило, наблюдается у ослабленных людей или вторично по отношению к инсульту, депрессии или слабоумию [53].

Гипернатриемия у людей старческого возраста может быть бессимптомной, поскольку классические симптомы обезвоживания, такие как жажда, часто отсутствуют [55]. Клинические проявления гипернатриемии включают снижение тургора кожи, сухость слизистых оболочек полости рта и изменение сознания.

Смертность от гипернатриемии у пациентов старческого возраста довольно высока, увеличиваясь с повышением тяжести гипернатриемии. Снижение когнитивных функций при поступлении является основным прогностическим фактором смертности пациентов [56]. Гипернатриемию следует корректировать увеличением потребления жидкости. В зависимости от самочувствия пациента, факта наличия/отсутствия у него сахарного диабета может потребоваться внутривенное введение 5% раствора декстрозы или энтеральное введение воды. Однако смертность тем выше, чем больше скорость замещения жидкости. Поэтому, как правило, рекомендуется постепенно корректировать гипернатриемию в течение не менее 48 ч со скоростью, не превышающей 12 ммоль/л/день [56]. Главной же задачей является устранение основных причин возникновения гипернатриемии с целью предотвращения рецидива. В некоторых случаях, например при очень тяжелой деменции, это может оказаться невозможным, и следует рассмотреть паллиативный подход в ведении пациента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водно-электролитные нарушения среди лиц старшей возрастной группы в клинической практике встречаются чаще, чем у молодых. Понимание физиологических и патологических механизмов, лежащих в основе предрасположенности к водно-электролитным нарушениям, может помочь клиницистам свести до минимума связанные с данными состояниями заболеваемость и смертность.

## 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Thunhorst RL, Beltz T, Johnson AK. Age-related declines in thirst and salt appetite responses in male Fischer 344xBrown Norway rats. *Physiol Behav.* 2014;135:180-188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.06.010>
- Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med.* 2013;126(3):256-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.037>
- Wong LL, Verbalis JG. Systemic diseases associated with disorders of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):121-140. doi: [https://doi.org/10.1016/s08898529\(01\)00007-x](https://doi.org/10.1016/s08898529(01)00007-x)
- Madsen SS, Engelund MB, Cutler CP. Water transport and functional dynamics of aquaporins in osmoregulatory organs of fishes. *Biol Bull.* 2015;229(1):70-92. doi: <https://doi.org/10.1086/BBLv229n1p70>
- Schlatter LE. Vasopressin in the kidney — historical aspects. Chapter 5. In: Schlatter LE, Sands JM, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology*. Second edition. Elsevier Inc; 2018. P. 77-93.
- Bourque CW, Oliet SHR, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol.* 1994;15(3):231-274. doi: <https://doi.org/10.1006/frne.1994.1010>
- Chapman FA, Nyimau D, Maguire JJ, et al. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(12):840-853. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00461-z>
- Liu FY, Cogan MG. Angiotensin II stimulation of hydrogen ion secretion in the rat early proximal tubule. Modes of action, mechanism, and kinetics. *J Clin Invest.* 1988;82(2):601-607. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI113638>
- Williams GH. Chapter 336: Disorders of the adrenal cortex. In: Williams GH, Dluhy RG, Loscalzo J, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Medical; 2008.
- Epstein AN. Mineralocorticoids and cerebral angiotensin may act together to produce sodium appetite. *Peptides.* 1982;3(3):493-494. doi: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(82\)90113-9](https://doi.org/10.1016/0196-9781(82)90113-9)
- Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. *Physiology, aldosterone*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(10):F1047-F1055. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00164.2014>
- McLachlan M, Wasserman P. Changes in sizes and distensibility of the aging kidney. *Br J Radiol.* 1981;54(642):488-491. doi: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-54-642-488>
- Kremers WK, Denic A, Lieske JC, et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(12):2034-2039. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv072>
- Dabo SM, Taylor JD, Confer AW. Pasteurella multocida and bovine respiratory disease. *Anim Health Res Rev.* 2007;8(2):129-150. doi: <https://doi.org/10.1017/S1466252307001399>
- Frassetto L, Sebastian A. Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996;51(1):B91-B99. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/51a.1.b91>
- Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron.* 2016;134(1):25-29. doi: <https://doi.org/10.1159/000445450>
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: An update. *Semin Nephrol.* 2009;29(3):178-195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.008>
- Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: An update. *Semin Nephrol.* 2009;29(3):178-195. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-373870-7.00016-8>
- Klein JD, Sands JM, Qian L, et al. Upregulation of urea transporter UT-A2 and water channels AQP2 and AQP3 in mice lacking urea transporter UT-B. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1161-1167. doi: <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000125617.19799.72>
- Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):167-176. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.656>
- Schalekamp MA, Krauss XH, Schalekamp-Kuyken MP, et al. Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin Sci.* 1971;41(3):219-231. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0410219>
- Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, et al. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of aging. *J Gerontol.* 1978;33(1):39-47. doi: <https://doi.org/10.1093/geronj/33.1.39>
- Davies I, O'Neill PA, McLean KA, et al. Age-associated alterations in thirst and arginine vasopressin in response to a water or sodium load. *Age Ageing.* 1995;24(2):151-159. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/24.2.151>
- Frolkis VV, Kvitnitskaya-Ryzhova TYu, Martynenko OA. Aging of neurons in the mollusc Lymnaea stagnalis small parietal ganglion: a morpho-functional comparison in the same neuron. *Exp Gerontol.* 1995;30(5):533-544. doi: [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(95\)00008-5](https://doi.org/10.1016/0531-5565(95)00008-5)
- Sands JM, Layton HE. Effect of age and testosterone on the vasopressin and aquaporin responses to dehydration in Fischer 344/Brown-Norway F1 rats. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2000;55(1):B26-B34. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/55.1.B26>
- Nakama C, Kamide K, Kawai T, et al. The influence of aging on the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2014;37(12):1062-1067. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2014.129>
- Macías Núñez JF, García Iglesias C, Bondía Román A, et al. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age Ageing.* 1978;7(3):178-181. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/7.3.178>
- Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ.* 2017;8(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0128-8>
- Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(6):667-678. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01027.x>
- Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(4):404-408. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb06410.x>
- Miller M. Hyponatremia: age-related risk factors and therapy decisions. *Geriatrics.* 1998;53(7):32-33.
- Rao MY, Sudhir U, Anil Kumar T, et al. Hospital-based descriptive study of symptomatic hyponatremia in elderly patients. *J Assoc Physicians India.* 2010;(58):667-669.
- Hoyle GE, Chua M, Soiza RL. Prevalence of hyponatremia in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(9):1473-1474. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00872.x>
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2017;(12):1957-1965. doi: <https://doi.org/10.2147/CIA.S138535>
- Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging [published correction appears in *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(1):204]. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(6):788-792. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49157.x>

37. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild Chronic Hyponatremia Is Associated With Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits. *Am J Med.* 2006;119(1):71.e1-71.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
38. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):275-280. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06120809>
39. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, et al. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(5):335-343.
40. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119(1):71.e1-71.e718. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.026>
41. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric inpatient patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology.* 2012;58(5):430-440. doi: <https://doi.org/10.1159/000339100>
42. Negri AL, Ayus JC. Hyponatremia and bone disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):67-78. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9387-7>
43. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):554-563. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090827>
44. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1822-1828. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.380>
45. Toloian R, Alhamad T, Farazmand M, Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol.* 2012;25(5):789-793. doi: <https://doi.org/10.5301/jn.5000064>
46. Дзагахова А.В., Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона в практике эндокринолога // *Эндокринная хирургия.* — 2020. — Т. 14. — №3. — С. 4-12. [Dzagahova AV, Katamadze NN, Pigarova EA. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in the practice of endocrinologist. *Endocrine Surgery.* 2021;14(3):4-12. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/serg12692>
47. Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: Defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(3):267-269. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345553>
48. Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatremia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(5):e219-e226. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00286.x>
49. Alon US. The effects of diuretics on mineral and bone metabolism. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018;15(4):291-297. doi: <https://doi.org/10.17458/per.vol15.2018.a.DiureticsMineralBoneMetabolism>
50. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10):S1-S42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>
51. Tzamaloukas AH, Shapiro JJ, Raj DS, et al. Management of severe hyponatremia: infusion of hypertonic saline and desmopressin or infusion of vasopressin inhibitors?. *Am J Med Sci.* 2014;348(5):432-439. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000331>
52. Beck LH. The aging kidney. Defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics.* 2000;55(4):26-32.
53. Snyder NA, Feigal DW, Arief AI. Hyponatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med.* 1987;107(3):309-319. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-309>
54. Verbalis JG. Disorders of water metabolism: diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Handb Clin Neurol.* 2014;124:37-52. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00003-4>
55. Chassagne P, Druesne L, Capet C, et al. Clinical presentation of hypernatremia in elderly patients: a case control study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(8):1225-1230. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00807.x>
56. Kim SW. Hypernatremia : successful treatment. *Electrolyte Blood Press.* 2006;4(2):66. doi: <https://doi.org/10.5049/EBP.2006.4.2.66>

Рукопись получена: 24.12.2022. Одобрена к публикации: 17.05.2023. Опубликовано online: 31.12.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-6539-466X; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Мокрышева Н.Г. Особенности водно-электролитного баланса у лиц старшей возрастной группы // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13214>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Katamadze NN, Pigarova EE, Dzeranova LK, Mokrysheva NG. Features of water-electrolyte balance in persons of the older age group. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(6):28-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13214>

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

© Т.Н. Маркова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Косова<sup>1</sup>, Н.К. Мищенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 52 ДЗМ, Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО «Мед Гарант», Балашиха, Россия

Патологические изменения в работе почек приводят к нарушению поддержания гомеостаза внутренней среды организма. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации и нарастания уремии уменьшается метаболизм, изменяются процессы транспортировки и связывания с клетками-мишенями многочисленных биологически активных веществ, в том числе гормонов гипофиза. В статье представлен обзор нарушений функции гипофиза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) и обсуждены патогенетические механизмы их формирования. Особое внимание уделено оценке изменений концентрации гормонов гипофиза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Так, тХБП приводит к повышению уровня пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Концентрации соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), тиреотропного гормона (ТТГ), адренотропного гормона (АКТГ) и вазопрессина могут оставаться в пределах нормальных значений или повышаться в данной группе больных. Проведение ЗПТ не снижает уровни пролактина, ЛГ, ФСГ, в то же время концентрации СТГ, ИФР-1, ТТГ имеют тенденцию к нормализации. Содержание АКТГ и вазопрессина может оставаться без изменений или уменьшаться. Трансплантация почки в большинстве случаев корректирует описанные нарушения. В целом устранение гормональных изменений способно улучшить клинический исход и качество жизни пациентов, страдающих тХБП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипофиз; гормоны; хроническая болезнь почек; гемодиализ; перитонеальный диализ; трансплантация почки.

## PITUITARY DISORDERS IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC RENAL FAILURE

© Tatyana N. Markova<sup>1,2\*</sup>, Ekaterina V. Kosova<sup>1</sup>, Nadezhda K. Mishchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry Named after A.I.Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Medical Center «Med Garant», Balashikha, Russia

Disorders in the kidneys lead to disturbance of homeostasis. As the glomerular filtration rate decreases, the metabolism of numerous biologically active substances, including pituitary hormones, decreases. The article presents an overview of pituitary dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD) and discusses the possible reasons of the pathogenetic mechanisms. Particular focus is being given to the assessment of changes in the concentration of pituitary hormones in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) and discusses the pathogenetic mechanisms of their formation. Particular attention is paid to the assessment of changes in the concentration of pituitary hormones in patients receiving renal replacement therapy (RRT). CKD leads to an increase in the level of prolactin, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Concentrations of growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), thyroid-stimulating hormone (TSH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and vasopressin may remain within normal values or increase in this group of patients. RRT does not reduce the levels of prolactin, LH, FSH, while the concentration of growth hormone, IGF-1, TSH tends to normalize. The content of ACTH and vasopressin may remain unchanged or decrease. Kidney transplantation in most cases corrects hormonal disorders. Correction of hormonal changes can improve the clinical outcome and quality of life of patients with end stage CKD.

**KEYWORDS:** pituitary; hormones; chronic kidney disease; hemodialysis; peritoneal dialysis; kidney transplantation.

### МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

В процессе написания статьи использовались следующие базы данных: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), [www.clinicalTrials.gov](http://www.clinicalTrials.gov), поисковая система Google. Поиск проводился по ключевым словам: гипофиз, гормоны, хроническая болезнь почек, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия хроническая болезнь почек (ХБП) стала глобальной проблемой системы здравоохранения наряду с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. Это связано как с ростом заболеваемости ХБП, так и с высокой смертностью пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), главным



образом, вследствие развития патологии сердечно-сосудистой системы [1]. По результатам крупных когортных исследований, общемировая распространенность ХБП составляет в среднем от 11 до 13% [2]. Кроме того, к 2040 г., по прогнозам экспертов, данная патология станет пятой причиной смерти населения во всем мире [3]. К основным нозологиям, вызывающим ХБП, сегодня относят сахарный диабет, гипертоническую болезнь, хронический гломерулонефрит, а также сочетания данных заболеваний [4].

Патологические изменения в работе почек приводят к нарушению гомеостаза внутренней среды организма. При наличии терминальной стадии ХБП (тХБП) нарушаются метаболизм и транспортировка гормонов, а также снижается чувствительность клеток-мишеней [5]. Данные изменения требуют более тщательного контроля у пациентов с тХБП, получающих ЗГПТ.

### ГОРМОН РОСТА (СОМАТОТРОПИН)

Гормон роста (ГР), или соматотропин, представляет собой полипептид, состоящий из 191 аминокислоты [6]. ГР связывается со специфическим рецептором преимущественно в печени, а также в других органах, например в почках, и стимулирует секрецию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [6, 7]. В целом метаболические эффекты ГР можно рассматривать как комбинированное действие ГР и ИФР-1 [6].

Особый интерес представляет влияние ГР и ИФР-1 на строение и функцию почек. Система ГР/ИФР-1 играет ключевую роль в нормальном развитии почек и регуляции клубочковой гемодинамики вследствие расширения приносящих и выносящих артериол клубочка, а также стимуляции реабсорбции фосфатов (Pi), натрия ( $\text{Na}^+$ )

и воды в канальцах почек. ИФР-1 усиливает синтез кальцитриола с последующим увеличением реабсорбции кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Система ГР/ИФР-1 повышает выделение аммиака ( $\text{NH}_4^+$ ) с мочой и увеличивает глюконеогенез, протекающий в клетках проксимальных канальцев [7]. Влияние ГР и ИФР-1 на почки представлено на рисунке 1.

При развитии тХБП концентрация ГР в сыворотке крови не изменена или незначительно повышена. Повышение уровня ГР связано с нарушением почечного клиренса и развитием резистентности к ГР. Резистентность к данному гормону обусловлена снижением плотности рецепторов в различных клетках-мишенях, а также развитием пострецепторных дефектов при передаче сигналов ГР и уменьшением концентрации свободного ИФР-1 на стадии ХБП5 [8]. Уменьшение содержания данного вещества вызвано повышением уровней ИФР-связывающих белков (ИФРСБ) в связи с нарушением их выведения вследствие развития ХБП [8].

Также было показано, что при прогрессирующей почечной недостаточности развивается метаболический ацидоз. Данное патологическое состояние может снизить экспрессию рецепторов к ГР и уменьшить синтез ИФР-1 печенью [9]. Описанные выше изменения в гомеостазе гормонов системы ГР/ИФР-1 способны уменьшить скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а также вызвать повреждения подоцитов. Влияние данных гормонов на баланс воды и электролитов при тХБП до конца не определено, так как эффекты ГР носят не только самостоятельный характер, но и опосредованы действием ИФР-1 [9]. Таким образом, тХБП можно охарактеризовать как состояние, при котором изменяются регуляция и биодоступность компонентов системы ГР/ИФР-1, приводящее к снижению активности ГР и ИФР-1.

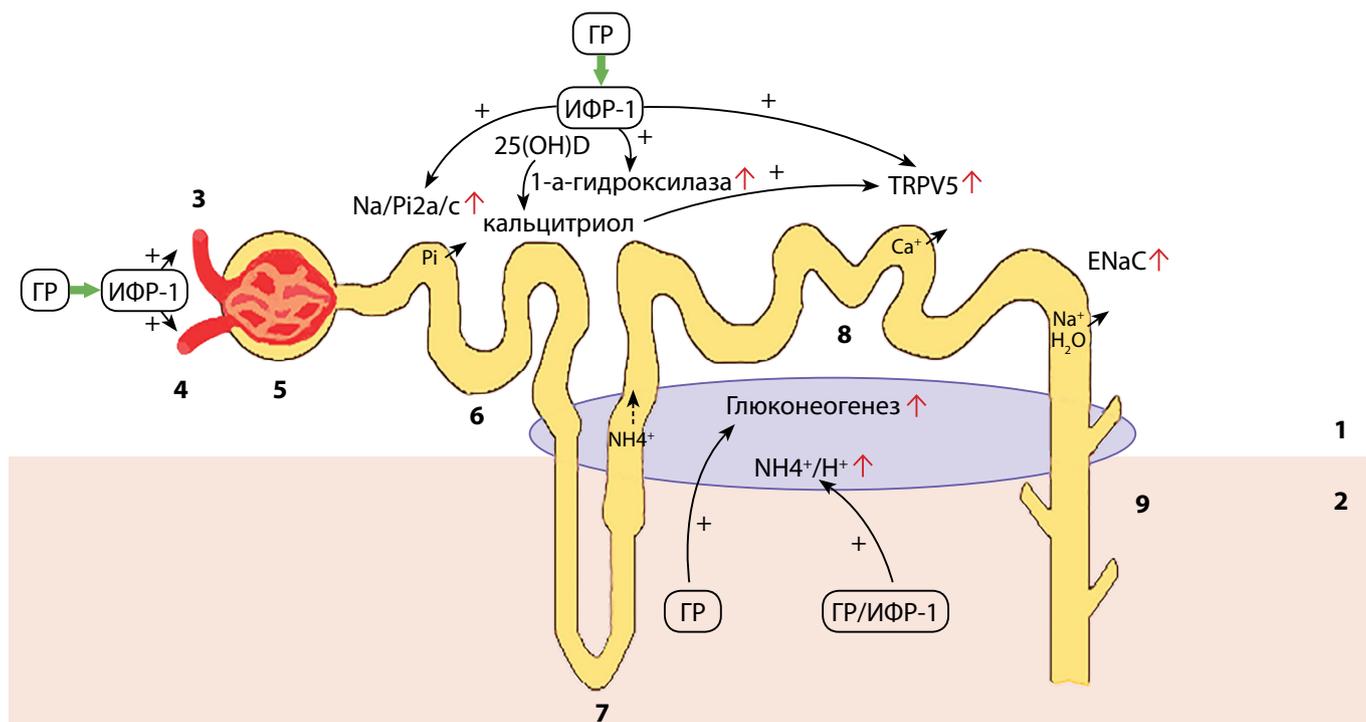


Рисунок 1. Влияние ГР и ИФР-1 на почки [адаптировано из 7].

1 — корковое вещество; 2 — мозговое вещество; 3 — приносящая артериола; 4 — выносящая артериола; 5 — клубочек; 6 — проксимальный извитой каналец; 7 — петля Генле; 8 — дистальный извитой каналец; 9 — собирательная трубочка.

Примечание: ГР — гормон роста; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1;  $\text{Na}^+$  — натрий;  $\text{H}_2\text{O}$  — вода;  $\text{Na-Pi2a/c}$  — натрий-фосфорный канал; Pi — фосфор; 25(OH)D-25 — гидроксивитамин D; TRPV5 — кальциевый канал; ENaC — эпителиальный натриевый канал;  $\text{NH}_4^+$  — аммиак;  $\text{H}^+$  — водород.

Концентрация ГР и ИФР-1 у пациентов с тХБП, получающих ЗПТ, изменяется в зависимости от выбора тактики лечения. Так, после начала диализной терапии уменьшается уровень ГР и повышается содержание ИФР-1 в сыворотке крови, что, вероятно, вызвано удалением из кровеносного русла ИФР-связывающих белков. После трансплантации почки происходит нормализация метаболизма гормонов системы ГР/ИФР-1 [5].

Особое клиническое значение имеет применение ГР в практике лечения больных, получающих ЗПТ. У таких пациентов возможно развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН), неблагоприятно влияющей на исход. Одной из терапевтических стратегий лечения БЭН является назначение рекомбинантного ГР (рГР) [10]. Применение рГР в группе пациентов, получающих терапию гемодиализом и имеющих уровень альбумина  $<4$  г/дл, продемонстрировано в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании, оценивающим эффективность данного вещества по сравнению с плацебо. Назначение рГР на протяжении 20 нед в описанной группе больных приводило к снижению индекса массы тела и общего содержания жировой ткани, уменьшению уровня С-реактивного белка и гомоцистеина наряду с повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и трансферрина в сыворотке крови по сравнению с группой плацебо. В то же время общая смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, концентрация альбумина в сыворотке крови, содержание мышечной массы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов достоверно не различались в двух группах, что может быть связано с небольшой продолжительностью исследования и ограниченными размерами выборки. Таким образом, применение рГР у пациентов, получающих терапию гемодиализом, снизило факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время не было получено достоверного улучшения белково-энергетического баланса [11]. Дальнейшие исследования помогут определить четкие клинические рекомендации по тактике назначения рГР в группе больных, страдающих тХБП, для улучшения качества жизни и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

## ПРОЛАКТИН

Пролактин — это полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот [12]. Данный гормон оказывает влияние на репродуктивную систему как у женщин, так и у мужчин, регулируя уровни гонадотропинов [12, 13]. Однако, наряду с влиянием на половую систему, пролактин участвует в поддержании водно-солевого обмена, поскольку обладает антидиуретическим эффектом [14]. По данным Брин В.В. и соавт. (2001), пролактин вызывает увеличение реабсорбции воды, снижение экскреции  $\text{Na}^+$  и повышение экскреции  $\text{K}^+$ ,  $\text{Pi}$ , магния ( $\text{Mg}^{2+}$ ) и  $\text{Ca}^{2+}$  с мочой [15]. Исследователи Rojas-Vega L. и соавт. (2015) показали, что пролактин приводит к активации натрий-хлоридного симпортера, который стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и хлора ( $\text{Cl}^-$ ) в дистальном извитом канальце почек [16]. Также пролактин стимулирует синтез кальцитриола в клетках проксимальных канальцев почек [14]. Таким образом, данный гормон имеет широкое

биологическое действие в отношении электролитного обмена.

У пациентов с тХБП уровень пролактина повышен как в период до начала терапии ЗПТ, так и на фоне терапии гемодиализом или перитонеальным диализом. Гиперпролактинемия в данной группе больных выявляется у 70–90% женщин и у 20–50% мужчин [17]. Одновременно с ухудшением функции почек уровень пролактина увеличивается, достигая высоких значений у пациентов, получающих ЗПТ [5]. Так, по данным исследования Lo J.C. и соавт. (2017), медиана концентрации пролактина в сыворотке крови пациентов, получающих терапию гемодиализом, составила 65 нг/мл. Повышение уровня данного гормона наблюдалось вне зависимости от частоты проведения ЗПТ [18].

Среди основных причин гиперпролактинемии при уремическом состоянии выделяют снижение почечного клиренса пролактина [19] и увеличение продукции пролактина вследствие сниженного синтеза дофамина [20].

Также считается, что гиперпролактинемия может являться компенсаторным механизмом, развивающимся вследствие гипокальциемии, поскольку пролактин является одним из факторов, стимулирующих синтез кальцитриола [21].

В настоящее время известно, что данный гормон участвует в развитии атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [22]. Так, в когортном исследовании, проведенном Carrero J. и соавт. (2012), сообщалось, что повышение концентрации пролактина в сыворотке крови на каждые 10 нг/мл увеличивает как риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, не получающих лечение диализом, так и смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получающих ЗПТ [23]. По данным Марковой Т.Н. и соавт. (2019), гиперпролактинемия встречается у 39,8% пациентов, имеющих ХБП С36–С5. В исследовании женщины с ХБП имели уровень общего пролактина (1065 [694; 1818] мМЕ/л) почти вдвое выше, чем у мужчин (523 [428; 635] мМЕ/л;  $p=0,03$ ), аналогичная закономерность выявлена при изучении содержания мономерного пролактина: 857 [605; 1150] мМЕ/л против 449 [406; 588] мМЕ/л соответственно ( $p=0,008$ ). Также показано, что диализные методы лечения в 2,5 раза увеличивают частоту гиперпролактинемии вне зависимости от проводимого вида ЗПТ (перитонеальный диализ или гемодиализ) в сравнении с пациентами с ХБП 3б стадии и выше. У лиц на диализной терапии увеличение концентрации пролактина выявлено в 47,8%, в то время как у додиализных пациентов — в 19,2% случаев ( $p=0,012$ ) [24]. Важно отметить, что ЗПТ не приводит к нормализации концентрации пролактина [22, 24], в то же время трансплантация почки с последующим улучшением клубочковой фильтрации снижает содержание данного гормона в сыворотке крови до нормальных значений. В исследовании Kumar R. и соавт. (2014) выявлено, что содержание пролактина уменьшилось через 6 мес после трансплантации почки, однако при динамическом наблюдении нарушение функции трансплантата вновь вызывало повышение уровня данного гормона [25].

В настоящее время четкие рекомендации по тактике диагностики и лечения гиперпролактинемии у пациентов, получающих ЗПТ, не разработаны. Однако предполагается, что показанием для назначения медикаментозной

терапии является наличие нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, имеющих тХБП [5]. В целом гиперпролактинемия, выявляемая у пациентов с ХБП, требует дальнейшего изучения, определения тактики лечения и прогноза.

### ГОНАДОТРОПИНЫ

К гонадотропинам относят гликопротеины — лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Высвобождение данных веществ в кровеносное русло стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ) [26, 27].

При тХБП происходит снижение амплитуды выработки ГнРГ в гипоталамусе, что вызывает нарушение пульсовой секреции ЛГ как у мужчин, так и у женщин [28]. Данные нарушения могут быть вызваны гиперпролактинемией. Также повышенная концентрация ЛГ вследствие измененного почечного клиренса гормонов может снижать выработку ГнРГ [28–30]. При уремии происходит снижение уровня тестостерона у мужчин, что способствует повышению концентрации ЛГ [29, 30]. Женщины с тХБП имеют нарушения циклического высвобождения ЛГ, которые приводят к отсутствию наступления овуляции и являются частой причиной развития бесплодия [28]. Таким образом, большинство пациентов с тХБП имеют повышенный базальный уровень ЛГ [28–30].

Концентрация ФСГ у мужчин с уремическим синдромом также может быть увеличена, как и уровень ЛГ [28, 31]. В то же время в данной группе больных происходит нарушение сперматогенеза, что может быть вызвано резистентностью яичек к действию ФСГ или первичной дисфункцией данных органов [28, 31]. Предполагается, что увеличение концентрации ФСГ нарушает восстановление сперматогенеза после трансплантации почки [31].

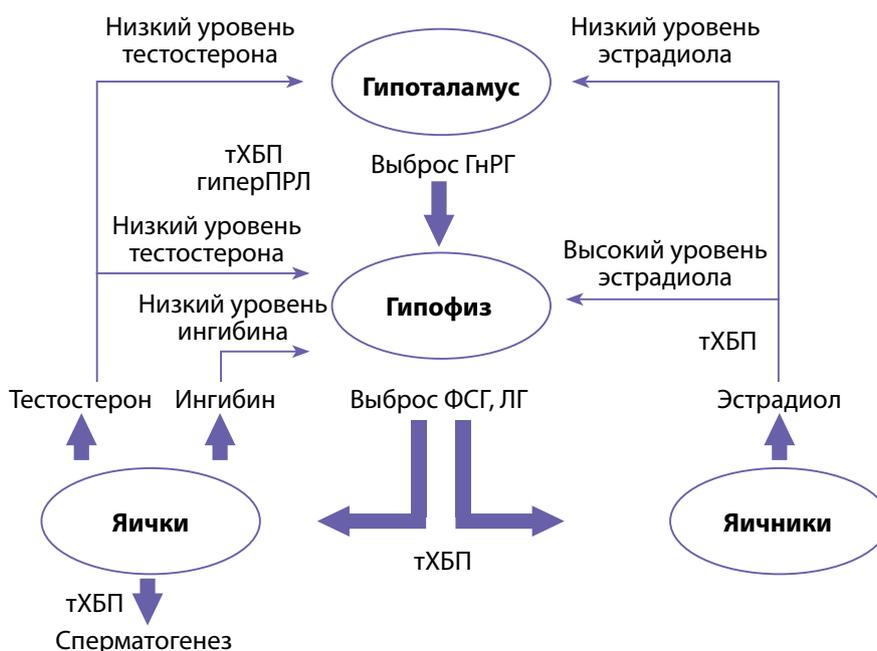
Женщины, страдающие тХБП, имеют повышенную концентрацию ФСГ и низкое соотношение гормонов ЛГ/ФСГ. Данные изменения вызваны как нарушением

пульсирующего выброса ГнРГ, так и высокой концентрацией пролактина [31].

Снижение уровня эстрогенов и тестостерона, наблюдающееся у пациентов с ХБП, способствует ухудшению функции почек. Известно, что эстрогены играют важную роль в развитии вазодилатации почечных сосудов благодаря повышению выработки оксида азота (NO) [32]. Кроме того, показано, что в почках данные гормоны оказывают антиоксидантное действие, уменьшают процессы фиброза, а также ускоряют регенерацию клеточного эпителия. Также эстрогены принимают участие в регуляции гомеостаза фосфора в проксимальных почечных канальцах [33]. Прямое влияние тестостерона на функцию почек, и в частности на почечную гемодинамику, у людей до конца не изучено [34]. Опыты на животных показали, что высокие концентрации тестостерона могут повреждать подоциты [35]. В то же время низкие дозы тестостерона защищают почки от гипоксических изменений. Имеются доказательства наличия рецепторов данного гормона на афферентных артериолах клубочков почек и специфического дозозависимого эффекта тестостерона на тонус артериол в опытах на мышах [36]. Таким образом, изменения концентрации изучаемого вещества преимущественно влияют на внутриклубочковую гемодинамику [37].

В целом дисфункция гонадотропной оси является общей чертой пациентов, страдающих тХБП, вне зависимости от гендерной принадлежности. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось при тХБП представлена на рисунке 2.

Уменьшение концентрации эстрогенов и тестостерона отягощает течение ХБП и снижает качество жизни пациентов. Проведение диализной терапии в подавляющем большинстве случаев не приводит к нормализации концентрации гонадотропинов [25]. Применение заместительной гормональной терапии препаратами эстрогенов и тестостерона в данной группе больных ограничено в связи с отсутствием четких клинических рекомендаций, разработанных на основе результатов



**Рисунок 2.** Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось при тХБП [адаптировано из 31]. Примечание: тХБП — терминальная стадия хронической болезни почек; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; гиперПРЛ — гиперпролактинемия.

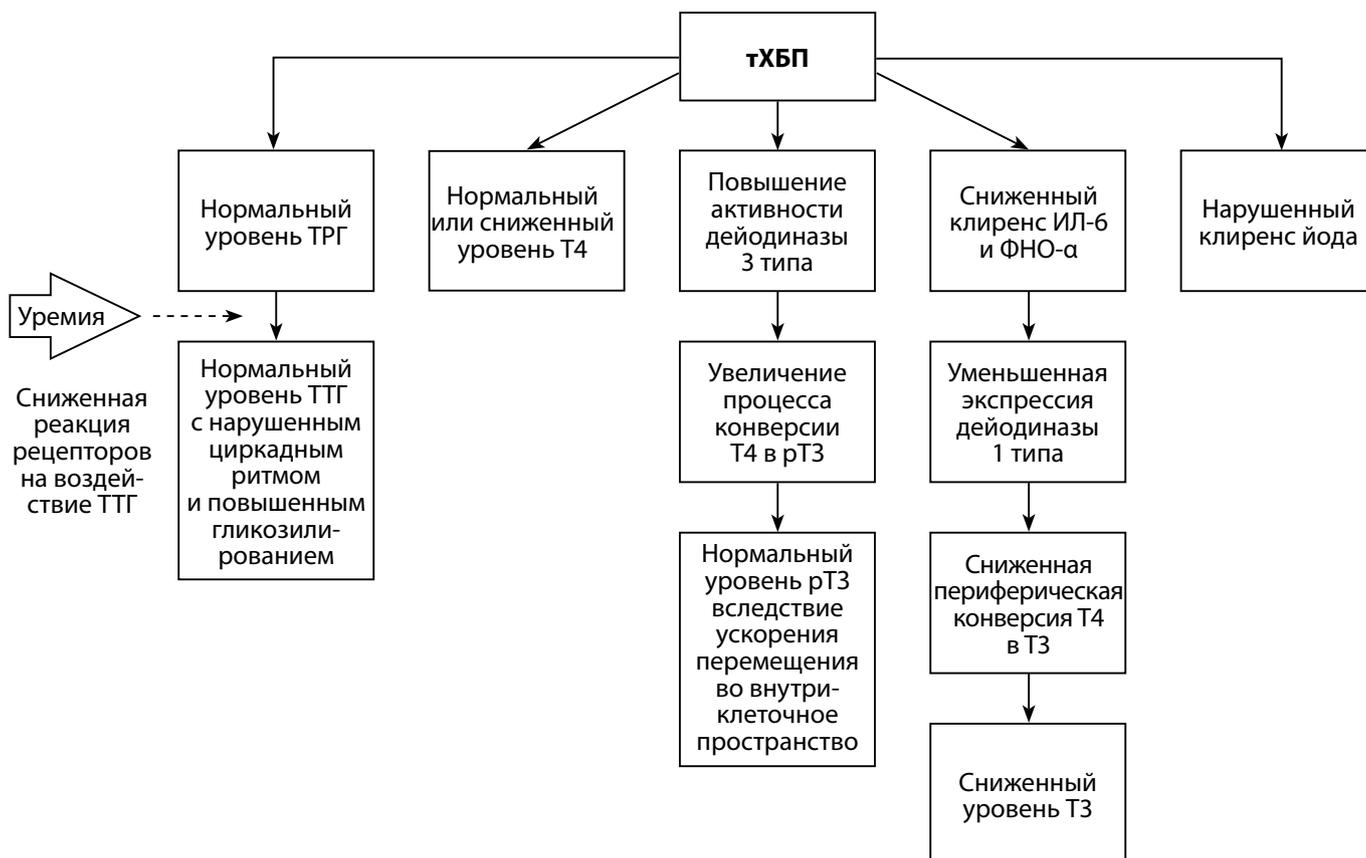


Рисунок 3. Ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа при тХБП [адаптировано из 41].

**Примечание:** тХБП — терминальная стадия хронической болезни почек; ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; Т4 — тироксин; Т3 — трийодтиронин; рТ3 — реверсивный Т3; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

крупных рандомизированных исследований [28]. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что пересадка почки способствует нормализации концентрации гонадотропинов у пациентов с тХБП. Так, спустя 6 мес после трансплантации почек происходит снижение уровней ЛГ и ФСГ [25, 38], в то же время содержание тестостерона [39] и эстрогенов [38] может как повышаться, так и оставаться без существенных изменений [25, 39].

Таким образом, тХБП характеризуется нарушением пульсирующей выработки ГнРГ и ЛГ, увеличением концентрации ФСГ и ЛГ, выраженными изменениями концентрации половых гормонов, при этом трансплантация почек не всегда приводит к их нормализации.

### ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Тиреотропный гормон (ТТГ) — соединение, имеющее молекулярную массу 28–30 кДа и принадлежащее к семейству гликопротеиновых гормонов, так же, как ЛГ и ФСГ [40, 41]. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) способствует высвобождению ТТГ в кровеносное русло. На поверхности клеток щитовидной железы ТТГ связывается со специфическими рецепторами, приводя к экспрессии генов, отвечающих за выработку трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина (Т4) [41].

Влияние йодтиронинов на почки можно разделить на две группы: преренальные и прямые эффекты. Преренальные эффекты тиреоидных гормонов опосредованы изменением состояния сердечно-сосудистой системы, что оказывает влияние на почечный кровоток.

В целом данные гормоны ускоряют почечный кровоток и снижают сопротивление почечных сосудов за счет как преренальных эффектов, так и прямого действия на почки [42]. Прямые эффекты йодтиронинов обусловлены регулированием процессов роста и функционирования почек. Под влиянием Т4 и Т3 изменяются секреция и реабсорбция электролитов. Гормоны щитовидной железы увеличивают активность Na-P (NaPi)-котранспортера, Na-H (NHE)-обменника, а также Na/K-АТФазы, усиливая реабсорбцию Na<sup>+</sup> в проксимальных почечных канальцах. Йодтиронины влияют и на активность адренергических и дофаминергических рецепторов в клетках почечных канальцев, регулируют работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [43].

В настоящее время известно, что не только нарушение синтеза йодтиронинов приводит к структурным и функциональным изменениям со стороны почек, но и ХБП оказывает влияние на работу органов оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа [44].

Большинство пациентов, страдающих тХБП, имеют нормальную сывороточную концентрацию ТТГ, однако циркадный ритм с пиком выработки данного гормона поздним вечером и ранним утром нарушается, а также снижается ночное повышение и пульсаторное высвобождение ТТГ в кровеносное русло [28, 41]. Наличие тХБП приводит к повышению гликозилирования молекулы ТТГ, что может удлинять период полувыведения данного вещества [41, 43, 44]. Метаболический ацидоз, развивающийся при уремии, нарушенный клиренс и увеличенный период выведения полураспада данного гормона способствуют развитию сниженной реакции тиреотрофов

на ТРГ, вызывая нарушение высвобождения ТТГ в кровеносное русло [41, 44].

Концентрация Т4 в сыворотке крови больных, имеющих тХБП, как правило, не изменена [28, 41]. Однако, по данным ряда исследований, в группе пациентов с тХБП отмечаются низкий уровень общего Т4 и нормальная или незначительно сниженная концентрация свободного Т4, обусловленная нарушением связывания Т4 с транспортными белками плазмы крови [42]. При тХБП повышается активность фермента дейодиназы 3 типа с последующим образованием реверсивного Т3 (rТ3). Однако в целом концентрация rТ3 у пациентов с ХБП находится в пределах нормальных значений благодаря перемещению данного вещества из сосудистого русла во внутриклеточное пространство [41].

Содержание Т3 в плазме крови пациентов, страдающих тХБП, может снижаться или находиться в пределах референсных значений. Синдром низкого уровня Т3 является одним из наиболее ранних и распространенных нарушений функции щитовидной железы в данной группе пациентов [41, 43, 44]. Уменьшение концентрации Т3 в сыворотке крови происходит вследствие нарушения превращения Т4 в Т3, вызванного снижением активности фермента дейодиназы 1 типа. Кроме того, повышенный уровень воспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) при тХБП способен ингибировать периферическую конверсию Т4 в Т3 [41, 43, 44].

Нарушение функции почек влияет и на экскрецию йода с мочой. Уменьшение выделения йода почками приводит к его накоплению в щитовидной железе, вызывая длительный эффект Вольфа-Чайкова [43]. Изменения уровня гормонов оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа при тХБП представлены на рисунке 3 [41].

Описанные выше нарушения метаболизма ТТГ и йодтиронинов вызывают множество вопросов, касающихся интерпретации лабораторных данных и выбора тактики лечения пациентов, имеющих тХБП. Клиническое значение синдрома низкого уровня Т3 является спорным. Так, по данным Carrero J.J. и соавт. (2007), сниженные концентрации общего Т3 у больных с тХБП коррелируют с более высокими уровнями маркеров воспаления (С-реактивным белком, ИЛ-6 и др.), недостаточностью питания, развитием эндотелиальной дисфункции, а также повышенной смертностью от любых причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний [45]. Результаты исследования Ozen K.P. и соавт. (2011) показали, что низкий уровень свободного Т3 связан с повышенной смертностью пациентов, получающих терапию гемодиализом [46]. В то же время Fernandez-Reyes M.J. и соавт. (2010) не выявили достоверной корреляции между содержанием свободного Т3 в плазме крови и показателями смертности пациентов с тХБП [47].

Также в настоящее время не разработана единая тактика лечения больных уремией, имеющих повышенный уровень ТТГ. Известно, что по мере снижения СКФ распространенность субклинического гипотиреоза неуклонно возрастает. По данным исследования Chonchol M. и соавт. (2008), около 18% пациентов с ХБП, не получающих лечение гемодиализом, наблюдаются с диагнозом «первичный субклинический гипотиреоз». Участники обследования с расчетной

СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели большую вероятность повышения концентрации ТТГ по сравнению с участниками с расчетной СКФ  $\geq$  60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после поправки на возраст, пол, уровень глюкозы в плазме натощак, концентрации общего холестерина и триглицеридов. Так, распространенность первичного субклинического гипотиреоза у пациентов с ХБП увеличивалась с 7 до 17,9% по мере снижения СКФ с  $\geq$  90 мл/мин до 60 мл/мин [48]. Тактика лечения субклинического гипотиреоза у больных, получающих лечение гемодиализом, может включать в себя ограничение потребления йода с пищей [41], а также терапию левотироксином натрия. Однако данное лечение не показало однозначного преимущества в отношении снижения смертности в изучаемой группе больных, что требует проведения дальнейших клинических исследований [44]. Нормализация уровня гормонов щитовидной железы происходит после трансплантации почки [25, 43]. Так, исследование Kumar R. и соавт. (2014) продемонстрировало, что снижение концентрации ТТГ и свободного Т3 развивается к концу первого месяца после трансплантации почки [25].

В целом важно отметить, что нарушение концентрации ТТГ и йодтиронинов, наблюдаемое у пациентов с ХБП, не всегда следует рассматривать как показатель дисфункции работы щитовидной железы. Данные изменения могут являться отражением тяжелого хронического заболевания в качестве адаптации организма к каталитическим процессам [28].

#### АДРЕНКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) — полипептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков. Конечным продуктом оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является кортизол [14, 49].

В физиологическом состоянии почки принимают участие в выведении кортизола и его метаболитов из организма благодаря превращению кортизола в кортизон 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11- $\beta$ HSD2). Данный фермент препятствует связыванию кортизола с минералокортикостероидными рецепторами в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках почек, таким образом предотвращая развитие гипернатриемии, гипокалиемии и гиперволемии. Глюкокортикоиды оказывают важное влияние на функцию почек вследствие повышения СКФ и изменения активности многочисленных ионных транспортеров, расположенных в канальцах почек [50]. По данным ряда исследований предполагается, что АКТГ вне зависимости от уровня кортизола способен оказывать нефропротективное действие благодаря уменьшению активности Т- и В-лимфоцитов. [51]. Также имеются данные о влиянии АКТГ на подоциты в клубочках почек. Подоциты содержат меланокортиновые рецепторы 1 типа (MCR1). Связывание АКТГ с MCR1 приводит к снижению активности ядерного фактора каппа  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), расположенного в клубочках почек, у пациентов с нефротическим синдромом. Таким образом, уменьшается количество поврежденных, нефункционирующих подоцитов вследствие воздействия на них NF- $\kappa\beta$  [51].

При развитии ХБП изменяется метаболизм кортизола. Так, активность фермента 11- $\beta$ HSD2 снижается, что

приводит к повышению уровня данного гормона в сыворотке крови. Также нарушается связывание кортизола с транспортными белками. Уменьшаются процессы транспортировки данного гормона с помощью альбумина. В то же время связывание кортизола с транскортином остается неизменным. Концентрация АКТГ в данной группе больных находится в пределах нормальных значений или незначительно повышена [5]. Также отмечается сохраненный суточный ритм секреции кортизола и АКТГ, что свидетельствует об отсутствии нарушения связи оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у пациентов с ХБП [5, 25].

Проведение ЗПТ вызывает тенденцию к уменьшению концентрации АКТГ и кортизола, а также нормализации периода полувыведения кортизола по сравнению с группой пациентов, получающих консервативное лечение [5]. В то же время трансплантация почек снижает уровень кортизола к концу 1-го месяца после оперативного лечения. Однако через 6 мес возможно повторное повышение концентрации данного гормона параллельно с увеличением содержания креатинина в сыворотке крови. Интерпретация данных измерений может носить ошибочный характер в связи с тем, что все пациенты в исследовании, проведенном Kumar R. и соавт. (2014), получали глюкокортикостероиды до операции и находились на поддерживающей терапии после проведения трансплантации почек [13]. По данным Gracia-Iguacel C. и соавт. (2014), повышенная концентрация кортизола в сыворотке крови пациентов, получающих лечение гемодиализом, коррелирует с маркером воспаления (С-реактивным белком) и увеличивает риск смертности [52]. Таким образом, оценка содержания АКТГ и кортизола у пациентов с тХБП, получающих ЗПТ и после трансплантации почек, затруднена вследствие проведения терапии, оказывающей выраженное влияние на концентрацию данных гормонов в сыворотке крови.

В настоящее время имеются ограниченные данные по опыту применения АКТГ у пациентов, страдающих тХБП. По данным литературы, терапия АКТГ способствует улучшению функции почек при развитии рецидивирующего фокально-сегментарного гломерулосклероза трансплантата почки. Так, Anwar S. и соавт. (2015) показали, что применение АКТГ у пациента с гломерулосклерозом трансплантата почки в течение 4 нед приводит к стабилизации уровня креатинина и протеинурии и отмене сеансов гемодиализа [53].

Дальнейшие исследования помогут определить взаимосвязь между уровнем кортизола и АКТГ и прогнозом у пациентов с тХБП, а также оценить преимущества и недостатки применения препарата АКТГ у больных с трансплантатом почки.

## ВАЗОПРЕССИН

Вазопрессин представляет собой пептид, состоящий из 9 аминокислот [54]. В кровеносном русле данное вещество связывается со специфическими рецепторами: V1a, V1b и V2. В почках преимущественно располагаются рецепторы V1a и V2. Рецепторы V1a обнаруживаются в междольковых артериях, нисходящем колоне петли Генле, плотном пятне и собирательных трубочках почек. Активация данных рецепторов приводит к повышению

уровня артериального давления за счет вазоконстрикции вследствие прямого действия вазопрессина на гладкомышечные клетки и опосредованного действия, вызванного увеличенной секрецией ренина. Рецепторы V2 локализованы в собирательных трубочках почек, плотном пятне и восходящем колоне петли Генле и играют ключевую роль в процессах реабсорбции воды вследствие активации аквапоринов 2 типа, а также увеличивают процесс обратного захвата  $\text{Na}^+$  в собирательных трубочках [55]. Популяционное исследование PREVENT показало, что с помощью взаимодействия с рецепторами V2 вазопрессин участвует в экскреции альбумина с мочой, таким образом усиливая альбуминурию у пациентов с нормальной функцией почек [56].

В клинической практике определение концентрации вазопрессина затруднено, так как около 90% молекулы данного вещества переносятся тромбоцитами, остальные 10% представляют собой нестабильную фракцию, разрушающуюся в кровеносном русле [56]. Как правило, в клинических исследованиях оценивают уровень копептина, представляющего собой С-концевую часть предшественника вазопрессина [56]. Так, по данным Roussel R. и соавт. (2015), уровень копептина положительно коррелировал со степенью снижения функции почек и прогрессированием ХБП [57]. В то же время проведение сеансов гемодиализа у пациентов с тХБП не приводит к повышению концентрации вазопрессина и проявляется клинически снижением уровня артериального давления [58]. Особый интерес представляет определение концентрации копептина у пациентов после трансплантации почек. Так, Meijer E. и соавт. (2009) показали, что повышение уровня данного вещества коррелирует со снижением функции почечного трансплантата вне зависимости от исходной СКФ, возраста, пола и других известных факторов отторжения трансплантата [59]. Таким образом, в настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о влиянии повышенной концентрации вазопрессина на прогрессирование ХБП.

В последние десятилетия разрабатывается новая группа препаратов — антагонисты рецепторов вазопрессина V1a или V2, которая, возможно, станет дополнительным средством для профилактики прогрессирования ХБП [56]. Дальнейшие исследования помогут выявить четкую связь между ХБП и вазопрессинном.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП — патологическое состояние, при котором по мере снижения функции почек отмечаются изменения содержания многочисленных гормонов, включая гормоны гипофиза. Данные нарушения становятся наиболее выраженными у пациентов с тХБП. Проведение трансплантации почек в большинстве случаев приводит к нормализации работы оси гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы. Изменения концентрации гормонов гипофиза у пациентов с тХБП суммированы в таблице.

По данным многочисленных исследований известно, что тХБП сопряжена с высоким риском смертности вследствие развития сложных патологических механизмов, которые могут усугубляться гормональными

Таблица. Наиболее частые изменения концентрации гормонов гипофиза у пациентов с тХБП

Гормон	тХБП	ЗПТ
СТГ/ИФР-1	Нормальная, повышенная [8]	Нормальная, тенденция к снижению СТГ [5]
Пролактин	Повышенная [17, 24]	Повышенная [18, 22, 24]
ЛГ	Повышенная, нарушение пульсирующей секреции [28–30]	Повышенная [25]
ФСГ	Повышенная [28, 31]	Повышенная [25]
ТТГ	Нормальная с нарушением циркадного ритма, повышенная [28, 41]	Нормальная, повышенная [48]
АКТГ	Нормальная, повышенная [5]	Тенденция к снижению [5]
Вазопрессин	Нормальная, повышенная [58]	Нормальная, тенденция к снижению [59]

**Примечание:** тХБП — терминальная стадия хронической болезни почек; СТГ — соматотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; АКТГ — адrenокортикотропный гормон.

нарушениями. Изменения концентрации гормонов гипофиза при тХБП следует рассматривать как следствие снижения экскреторной, синтетической и регуляторной функций почек, однако данные нарушения отягощают функционирование организма и являются одними из наиболее важных проявлений уремического синдрома. Нормализация уровней гормонов у пациентов с тХБП, возможно, замедлит процесс снижения функции почек и приведет к уменьшению необходимости проведения ЗПТ и трансплантации почек, а также улучшит качество жизни данных больных. Совместная работа эндокринологов и нефрологов в диагностике гипофизарных нарушений и причин их развития с дальнейшей разработкой стратегии ведения пациентов может привести к снижению частоты осложнений и смертности пациентов с тХБП.

## 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.** Маркова Т.Н. — проверка статьи, внесение коррективов, утверждение рукописи; Мищенко Н.К. — концепция и дизайн статьи, написание текста; Косова Е.В. — сбор и обработка материалов, написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология*. — 2012. — Т. 16. — №1. — С. 89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic Kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
- Хроническая болезнь почек: учебное пособие* / Под ред. Никитин И.Г., Резник Е.В., Зайва М.В., и др. — М.: РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России; 2019. [*Hronicheskaja bolezn' pochek: uchebnoe posobie*. Ed by Nikitin IG, Reznik EV, Zajvaja MV, et al. Moscow: RNIMU im.N.I.Pirogova Minzdrava Rossii; 2019 (In Russ.)].
- Niemczyk S, Niemczyk L, Romejko-Ciepielewska K. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol*. 2012;63(3):250–257.
- Brinkman JE, Tariq MA, Leavitt L, et al. Physiology, Growth Hormone. [Updated 2021 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 05.11.2011]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482141/>
- Haffner D, Grund A, Leifheit-Nestler M. Renal effects of growth hormone in health and in kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2511–2530. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05097-6>.
- Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(1):41–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0527-x>
- Gurevich E, Segev Y, Landau D. Growth HORMONE and IGF1 actions in kidney development and function. *Cells*. 2021;10(12):3371. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10123371>.
- Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84(6):1096–1107. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.147>
- Kopple JD, Cheung AK, Christiansen JS, et al. OPPORTUNITY™: a large-scale randomized clinical trial of growth hormone in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4095–4103. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr363>.

12. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsaman I. Physiology, Prolactin. [Updated 2021 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>
13. Edey MM. Male sexual dysfunction and chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(3):32. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00032>
14. Огнивенко В.М. Биохимия гормонов. Учебное пособие для самостоятельной работы по биохимии студентов медицинских вузов / Под ред. Вавиловой Т.П. М.: Изд. МГМСУ; 2008. [Ognivenko VM. *Biokhimiya gormonov. Uchebnoe posobie dlja samostojatel'noj raboty po biokhimii studentov medicinskih vuzov*. Ed by Vavilova TP. Moscow: Izd. MGMSU; 2008. (In Russ.)].
15. Брин В.Б., Таболова Л.С., Салбиев К.Д., и др. К вопросу о роли пролактина в регуляции водно-солевого обмена // *Нефрология*. — 2001. — Т. 5. — №3. — С. 93-94. [Brin VB, Tabolova LS, Salbiev KD, et al. On the role of prolactin in regulation of water-salt metabolism. *Nephrology*. 2001;5(3):93-94. (In Russ.)].
16. Rojas-Vega L, Reyes-Castro LA, Ramirez V, et al. Ovarian hormones and prolactin increase renal NaCl cotransporter phosphorylation. *Am J Physiol Physiol*. 2015;308(8):F799-F808. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00447.2014>
17. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, et al. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int*. 2017;21(2):190-196. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12489>
18. Lo JC, Beck GJ, Kaysen GA, et al. FHN Study. Hyperprolactinemia in end-stage renal disease and effects of frequent hemodialysis. *Hemodial Int*. 2017;21(2):190-196. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12489>
19. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure\*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(5):846-852. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-50-5-846>
20. Adachi N, Lei B, Deshpande G, et al. Uraemia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1655-1660. doi: <https://doi.org/10.1007/s001340101067>
21. Kovacs CS, Chik CL. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):3036-3042. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.10.7559893>
22. Dourado M, Cavalcanti F, Vilar L, Cantilino A. Relationship between prolactin, chronic kidney disease, and cardiovascular risk. *Int J Endocrinol*. 2020;2020(10):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9524839>
23. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, et al. Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):207-15. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06840711>
24. Маркова Т.Н., Косова Е.В., Синявкин Д.О. и др. Роль диализных методов лечения в формировании синдрома гиперпролактинемии. В кн.: *Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение»* — М.: УП Принт; 2019. С. 364-365. [Markova TN, Kosova EV, Sinyavkin DO, et al. *The role of dialysis in the formation of hyperprolactinemia*. In: *Collection of abstracts of the XVIII (XXVI) National Congress of Endocrinologists with international participation «Personalized medicine and practical healthcare»*. Moscow: UP Print; 2019. P. 364-365. (In Russ.)].
25. Kumar R, Jhorawat R, Mathur M, et al. Effect of renal transplantation on multiple hormone levels in patients of chronic kidney disease: A single center study. *Indian J Transplant*. 2014;8(3):75-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijit.2014.08.002>
26. Nedresky D, Singh G. Physiology, Luteinizing Hormone. [Updated 2021 Sep 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 06.11.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>
27. Orłowski M, Sarao MS. Physiology, Follicle Stimulating Hormone. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 06.11.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535442/>
28. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Endocrine abnormalities in patients with chronic kidney disease. *PRILOZI*. 2015;36(2):109-118. doi: <https://doi.org/10.1515/prilozi-2015-0059>
29. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(3):368-371. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/17.3.368>
30. Edey MM. Male sexual dysfunction and chronic kidney disease. *Front Med*. 2017;4(3):368-371. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00032>
31. Salvadori M, Tsalouchos A. Fertility and pregnancy in end stage kidney failure patients and after renal transplantation: An update. *Transplantology*. 2021;2(2):92-108. doi: <https://doi.org/10.3390/transplantology2020010>
32. Farahmand M, Ramezani Tehrani F, et al. Endogenous estrogen exposure and chronic kidney disease; a 15-year prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):155. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00817-3>
33. Ma HY, Chen S, Du Y. Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases. *Ren Fail*. 2021;43(1):619-642. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1901739>
34. Filler G, Ramsaroop A, Stein R, et al. Is Testosterone Detrimental to Renal Function? *Kidney Int Rep*. 2016;1(4):306-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.07.004>
35. Doublier S, Lupia E, Catanuto P. Testosterone and 17beta-estradiol have opposite effects on podocyte apoptosis that precedes glomerulosclerosis in female estrogen receptor knockout mice. *Kidney Int*. 2011;79:404-413. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2010.398>
36. Lu Y, Fu Y, Ge Y, et al. The vasodilatory effect of testosterone on renal afferent arterioles. *Gen Med*. 2012;9(2):103-111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2012.02.003>
37. Filler G, Ramsaroop A, Stein R et al. Is testosterone detrimental to renal function? *Kidney Int Rep*. 2016;1(4):306-310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.07.004>
38. Sikora-Grabka E, Adamczak M, Kuczera P et al. Serum sex hormones concentrations in young women in the early period after successful kidney transplantation. *Endokrynologia Polska*. 2018;69(2):150-155. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.2018.0019x>
39. Reinhardt W, Kübber H, Dolff S, et al. Rapid recovery of hypogonadism in male patients with end stage renal disease after renal transplantation. *Endocrine*. 2018;60(1):159-166. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1543-2>
40. Ząbczyńska M, Kozłowska K, Pocheć E. Glycosylation in the thyroid gland: Vital aspects of glycoprotein function in thyrocyte physiology and thyroid disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2792. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19092792>
41. Mohamedali M, Reddy Maddika S, Vyas A, et al. Thyroid disorders and chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014;2014(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/520281>
42. Schairer B, Jungreithmayr V, Schuster M et al. Effect of Thyroid Hormones on Kidney Function in Patients after Kidney Transplantation. *Sci Rep*. 2020;10(1):2156. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59178-x>
43. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):204-213. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93737>
44. Rhee CM. Thyroid disease in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(6):621-630. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000542>
45. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, et al. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J Intern Med*. 2007;262(6):690-701. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01865.x>
46. Ozen KP, Asci G, Gungor O, et al. Nutritional state alters the association between free triiodothyronine levels and mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):305-312. doi: <https://doi.org/10.1159/000324883>
47. Fernández-Reyes MJ, Díez JJ, Collado A, et al. Are low concentrations of serum triiodothyronine a good marker for long-term mortality in hemodialysis patients? *Clin Nephrol*. 2010;73(03):238-240. doi: <https://doi.org/10.5414/CNP73238>
48. Chonchol M, Lippi G, Salvagno G, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1296-1300. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00800208>
49. Ghadhdhab C, Vuissoz JM, Deladoëy J. From bioinactive ACTH to ACTH antagonist: The clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(17). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00017>

50. Mangos GJ, Whitworth JA, Williamson PM et al. Glucocorticoids and the kidney. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8(6):267-273. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2003.00215.x>
51. Bomback AS, Radhakrishnan J. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotropic hormone (ACTH). *Discov Med*. 2011;12(63):91-96.
52. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Egido J, et al. Cortisol levels are associated with mortality risk in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2014;82(4):247-256. doi: <https://doi.org/10.5414/cn108311>
53. Anwar S, Larson DS, Naimi N, et al. A case report of adrenocorticotropic hormone to treat recurrent focal segmental glomerular sclerosis post-transplantation and biomarker monitoring. *Front Med*. 2015;(2). doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00013>
54. Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, et al. Vasopressin and its analogues: from natural hormones to multitasking peptides. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3068. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063068>
55. Meijer E, Boertien WE, Zietse R, et al. Potential deleterious effects of vasopressin in chronic kidney disease and particularly autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(4):235-244. doi: <https://doi.org/10.1159/000326902>
56. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int*. 2010;77(1):29-36. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.397>
57. Roussel R, Matallah N, Bouby N, et al. Plasma copeptin and decline in renal function in a cohort from the community: The prospective D.E.S.I.R. study. *Am J Nephrol*. 2015;42(2):107-114. doi: <https://doi.org/10.1159/000439061>
58. Rho M, Perazella MA, Parikh CR, et al. Serum vasopressin response in patients with intradialytic hypotension: a pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):729-735. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05341107>
59. Meijer E, Bakker SJ, de Jong PE, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88(4):561-567. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b11ae4>

Рукопись получена: 08.12.2022. Одобрена к публикации: 06.06.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Маркова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [**Tatyana N. Markova**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3 [address: 3 Pehotnaja street, 123182 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; SPIN-код: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

**Мищенко Надежда Константиновна** [Nadezhda K. Mishchenko, PhD student, endocrinologist]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8270-5626>; SPIN-код: 1975-9680; e-mail: koc-nadushka@yandex.ru

**Косова Екатерина Валерьевна** [Ekaterina V. Kosova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4732-6748>; SPIN-код: e-mail: dok\_kosova@bk.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Маркова Т.Н., Косова Е.В., Мищенко Н.К. Нарушения функции гипофиза у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 37-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13212>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Kosova EV, Mishchenko NK. Pituitary disorders in patients with end-stage chronic renal failure. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):37-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13212>

## РАЗВИТИЕ САРКОИДОЗА ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО–КУШИНГА

© П.А. Захарова<sup>1\*</sup>, И.А. Иловайская<sup>1</sup>, С.А. Терпигорев<sup>2</sup>, И.В. Комердус<sup>1</sup>, А.Ю. Луговская<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Болезнь Иценко–Кушинга — это редкое тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона опухолью гипофиза. Высокие концентрации уровня кортизола в крови при эндогенном гиперкортицизме оказывают иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, так же как и терапия системными глюкокортикостероидами. Это может способствовать снижению активности имеющихся у пациента сопутствующих аутоиммунных воспалительных заболеваний. С другой стороны, снижение уровня кортизола на фоне лечения болезни Иценко–Кушинга может быть ассоциировано с реактивацией иммунной системы, что увеличивает риск рецидива или дебюта различных аутоиммунных заболеваний. Мы приводим собственный клинический случай, демонстрирующий сложности диагностики эндогенного гиперкортицизма у пациентки молодого возраста и последующее развитие саркоидоза, возникшего после успешного оперативного лечения болезни Иценко–Кушинга.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** саркоидоз; гиперкортицизм; болезнь Иценко–Кушинга; глюкокортикостероиды; синдром Лёфгрена; кортикотропинома.

## DEVELOPMENT OF SARCOIDOSIS AFTER SUCCESSFUL TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE

© Polina A. Zakharova<sup>1\*</sup>, Irena A. Ilovayskaya<sup>1</sup>, Stanislav A. Terpigorev<sup>2</sup>, Irina V. Komerdus<sup>1</sup>, Anna Yu. Lugovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Cushing's disease is a rare severe neuroendocrine disorder caused by chronic overproduction of adrenocorticotrophic hormone by a pituitary tumor. Supraphysiological concentrations of cortisol in endogenous hypercortisolism have an immunosuppressive and anti-inflammatory effect similar to therapy with systemic glucocorticosteroids. This may reduce the activity of the patient's concomitant autoimmune inflammatory diseases. On the other hand, a decrease in cortisol levels during treatment for Cushing's disease may be associated with a reactivation of the immune system that pose a risk of onset or recurrence of an autoimmune disorder. We present our own clinical case demonstrating the development of sarcoidosis after surgical treatment of Cushing's disease.

**KEYWORDS:** sarcoidosis; hypercortisolism; Cushing's disease; corticosteroids; Lofgren's syndrome; ACTH-secreting pituitary adenoma.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Иценко–Кушинга — это редкое тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) опухолью гипофиза (кортикотропиномой). Постоянная супрафизиологическая секреция АКТГ приводит к избыточной выработке кортизола корой надпочечников и развитию эндогенного гиперкортицизма [1, 2]. Среди характерных симптомов гиперкортицизма отмечают ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена и снижение минеральной плотности кости [3]. Однако сочетание ожирения, артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена встречается с частотой до 20–30% в общей популяции в рамках метаболического синдрома [4–7]. Мировое сообщество не рекомендует проводить скрининг эндогенного гиперкортицизма у всех лиц с ожирением и сахарным диабетом ввиду широкой распространенности этих заболе-

ваний. Тем не менее частота метаболического синдрома прямо коррелирует с возрастом, и чем моложе пациент с метаболическим синдромом, тем более оправдано исключение эндогенного гиперкортицизма.

Высокие концентрации кортизола при эндогенном гиперкортицизме оказывают иммуносупрессивное и противовоспалительное действия, так же как и терапия системными глюкокортикостероидами. Это может способствовать снижению активности имеющихся у пациента сопутствующих аутоиммунных воспалительных заболеваний (например — ревматоидного артрита). С другой стороны, снижение уровня кортизола на фоне лечения болезни Иценко–Кушинга может быть ассоциировано с реактивацией иммунной системы, что увеличивает риск рецидива или дебюта аутоиммунного заболевания. В медицинской литературе имеются немногочисленные описания случаев возникновения или обострения ревматоидного артрита [8], атопического дерматита,

аутоиммунного тиреоидита [9], серонегативного артрита, васкулита сетчатки глаз [10], пузырчатки [11], а также саркоидоза [12] после успешного лечения эндогенного гиперкортицизма. Мы приводим собственный клинический случай, демонстрирующий сложности диагностики эндогенного гиперкортицизма у пациентки молодого возраста и развитие саркоидоза, возникшего после оперативного лечения болезни Иценко–Кушинга.

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка М. считала себя здоровой до 28 лет, в этом возрасте масса тела была 80–85 кг при росте 175 см, индекс массы тела (ИМТ) 27,1 кг/м<sup>2</sup>, АД 120–130/70–80 мм рт.ст., менструации начались с 12 лет, цикл был регулярным. В возрасте 20 лет и 24 года — беременности, наступившие самостоятельно, закончившиеся родами в срок через естественные родовые пути без осложнений.

В 28 лет во время третьей беременности прибавила в весе 40 кг, отмечались повышение АД до 150/120 мм рт.ст., избыточный рост волос на лице и спине, появление стрий на животе и молочных железах. Во время беременности принимала эналаприл 5 мг. К концу беременности масса тела составила 120 кг при росте 175 см (ИМТ 39 кг/м<sup>2</sup>). Беременность закончилась срочными родами здорового ребенка. После родов вес оставался прежним, сохранялось повышение АД до 150/100 мм рт.ст., принимала периодически эналаприл 5 мг, к врачам не обращалась.

В 30 лет пациентка отметила, что менструальный цикл после беременности так и не восстановился, масса тела увеличилась еще на 5 кг (ИМТ 40,8 кг/м<sup>2</sup>), беспокоил рецидивирующий фурункулез. С вышеперечисленными жалобами обратилась к терапевту, однако гормонального обследования не проводилось. Был поставлен диагноз ожирения 3-й степени, все изменения интерпретированы как последствия ожирения, рекомендована диетотерапия — без какого-либо эффекта. Назначен сибутрамин в дозе 15 мг, в течение 3 мес на фоне приема похудела на 15 кг (масса тела 110 кг), однако в связи с повышением АД препарат был отменен, после отмены препарата в течение 1 года постепенно масса тела увеличилась до 125–130 кг.

В 32 года обратилась к эндокринологу по месту жительства. На основании сочетания ожирения, артериальной гипертензии, нарушений менструального цикла,

гирсутизма у пациентки молодого возраста заподозрен эндогенный гиперкортицизм. Кроме того, было показано гормональное обследование для исключения вторичного характера артериальной гипертензии и уточнения эндокринных причин нарушений менструального цикла. При гормональном обследовании исключены нарушения функции щитовидной железы, гиперальдостеронизм, акромегалия, гиперпролактинемия и феохромоцитома; выявлено значимое повышение экскреции свободного кортизола в суточной моче — 635,2 нмоль/сут (100–379), что явилось основанием для более тщательного обследования.

В 33 года госпитализирована в эндокринологический стационар, при осмотре вес 130 кг, рост 175 см, ИМТ 42,4 кг/м<sup>2</sup>, подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, перераспределена по центральному типу: окружность талии (ОТ) 144 см, окружность бедер (ОБ) 124 см, ОТ/ОБ 1,16. На кожных покровах обращало на себя внимание наличие келоидных рубцов на месте фурункулов; синюшные стрии на передней поверхности живота, молочных желез, шириной 7–10 мм, длиной до 20 см; избыточный рост волос терминального типа над верхней губой, подбородка, щек, белой линии живота, нижних и верхних конечностей, крестца, гирсутизм число по шкале Ферримана–Галвея 14 баллов (умеренно выраженный гирсутизм). АД 180/120 мм рт.ст., ЧСС 82 уд/мин, в остальных органах кровообращения без отклонений. Осмотр органов дыхания, пищеварения и мочеполовой системы без особенностей.

Согласно алгоритму диагностики эндогенного гиперкортицизма, на первом этапе диагностического поиска для исключения/подтверждения гиперсекреции кортизола проводят 1 или 2 исследования из 3 возможных: исследование суточной экскреции свободного кортизола с мочой, малый дексаметазоновый тест, определение уровня свободного кортизола в слюне вечером. У пациентки было выявлено повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой и отсутствие физиологического подавления продукции кортизола после приема 1 мг дексаметазона (табл. 1), что подтвердило наличие эндогенного гиперкортицизма и явилось основанием для продолжения обследования.

На следующем этапе диагностического поиска проводится уточнение причин гиперкортицизма, наиболее частой причиной которого является АКТГ-продуцирующая опухоль гипофиза (кортикотропинома), однако могут быть

Таблица 1. Гормональное обследование на наличие эндогенного гиперкортицизма и его дифференциальная диагностика.

Показатель	Значение	Референсные значения
Кортизол крови в ходе ночной подавляющей пробы с 1 мг дексаметазона	726 нмоль/л	менее 50 нмоль/л
Свободный кортизол в суточной моче	335,9 нмоль/л/сут	80–250
АКТГ утром	8,1 пмоль/л	3,3–11
АКТГ вечер	8,0 пмоль/л	3,3–11
<b>Большая дексаметазоновая проба с 8 мг</b>		
Кортизол исходно	486 нмоль/л	
Кортизол после подавления	82 нмоль/л	
Процент подавления	83,1%	

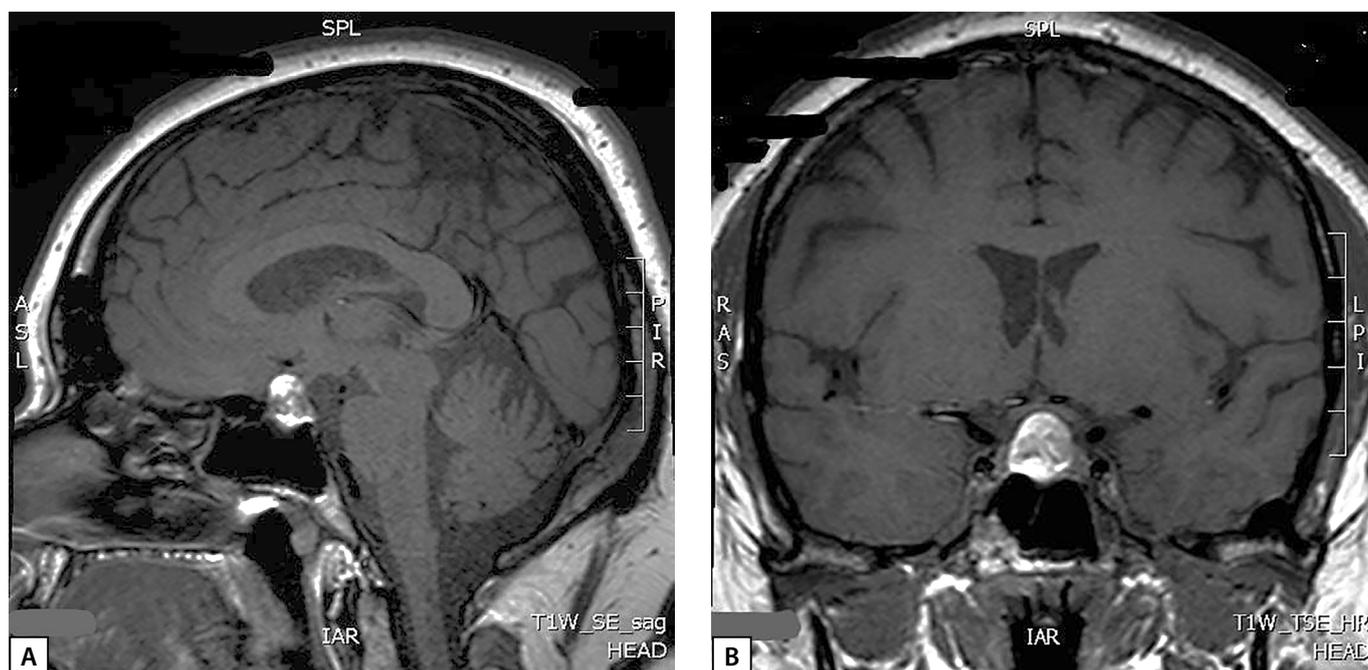


Рисунок 1. Снимки МРТ гипофиза в сагиттальной (А) и фронтальной (В) проекциях пациентки М., 33 года. Визуализируется супра-эндоселлярная аденома гипофиза.

случаи и кортизол-продуцирующих опухолей надпочечников или эктопической продукции АКТГ нейроэндокринными опухолями внегипофизарной локализации. Исследован суточный ритм АКТГ (физиологический ритм отсутствовал) и проведена большая дексаметазоновая проба (табл. 1), которые подтвердили наличие АКТГ-зависимого гиперкортицизма. По данным МРТ гипоталамо-гипофизарной области (на аппарате со сверхвысоким напряжением магнитного поля 3,0 Тл) без контрастирования: в проекции увеличенного в размерах турецкого седла и супраселлярной цистерны срединно выявлено объемное образование округлой формы с четкими ровными контурами, размерами 17×15×12 мм, неоднородной структуры: преимущественно гиперинтенсивное на T1-ВИ (взвешенных изображениях) и T2-ВИ с участками гипоинтенсивного сигнала (рис. 1). Для исключения участков кровоизлияний была проведена КТ головного мозга с контрастированием: в полости турецкого седла определяется округлое объемное образование с супраселлярным распространением, с четкими ровными контурами, размерами 17×12×15 мм; структура образования неоднородная; в нижних отделах плотность образования при нативном сканировании — 53 ед. Н, в верхних — 39 ед. Н; после внутривенного контрастного усиления отмечалось накопление контрастного препарата только нижними отделами образования; КТ-данных за кровоизлияние в опухоль не получено.

Первой линией лечения при болезни Иценко–Кушинга является нейрохирургическое удаление опухоли гипофиза [1], в связи с этим нашей пациентке была проведена эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде отмечались снижение артериального давления до 100–110/60–70 мм рт.ст. без приема антигипертензивной терапии, мышечная слабость, отсутствие аппетита. Уровень кортизола крови утром составил 64 нмоль/л (119–618), что соответствовало вторичной надпочечниковой недостаточности, развитие которой является благоприятным прогностическим маркером радикального удаления кортикотро-

пиномы [1, 2]. По данным гистологического исследования: базофильная аденома гипофиза с инфильтрацией прилежащей глиальной ткани. По данным иммуногистохимического исследования удаленной опухолевой ткани было подтверждено наличие кортикотропиномы: отмечено выраженное диффузное окрашивание цитоплазмы клеток антителами к АКТГ (оценка экспрессии Ki-67 в данном случае не проводилась). Для компенсации надпочечниковой недостаточности пациентке был назначен гидрокортизон в заместительной дозе 15 мг/сут (в 2 приема — 10 мг утром и 5 мг во второй половине дня). На фоне приема гидрокортизона самочувствие улучшилось, аппетит нормализовался, слабость прошла, АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт.ст. В течение последующих 3 мес наблюдался регресс симптомов гиперкортицизма: снизилась масса тела на 15 кг, стало более равномерным перераспределение подкожно-жировой клетчатки, уменьшились в размерах и побледнели стрии, отметила менее интенсивный рост волос на лице и теле, восстановился менструальный цикл. Пациентка продолжала терапию гидрокортизона в дозе 15 мг/сут.

Через 4 мес после хирургического лечения у пациентки повысилась температура тела до 37,6–37,8°C, стали беспокоить артралгии, появились общая и мышечная слабость, тошнота. Через несколько дней после повышения температуры тела появилась типичная картина узловой эритемы на коже голеней, по поводу чего пациентка была госпитализирована в терапевтический стационар. При первичном осмотре рост 175 см, масса тела 115 кг, ИМТ 38 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 130 см, окружность бедер 131 см, ОТ/ОБ 1; кожные покровы обычной окраски, в левой и правой подключичных областях плотные образования темно-коричневого цвета диаметром 0,5–1 см, на передней поверхности живота стрии светло-розового цвета шириной около 0,5 см. Аускультация легких — дыхание с жестким оттенком, хрипы не выслушивались. Осмотр органов кровообращения, пищеварения и мочеполовой системы — без особенностей.

При КТ органов грудной клетки (рис. 2, 3) выявлены множественные мелкоочаговые затемнения в легочной паренхиме лимфогенного распределения, немногочисленные ретикулярные затемнения, уплотнение перибронховаскулярного интерстиция и увеличение лимфоузлов средостения и корней легких, т.е. симптомокомплекс, высокоспецифичный для острой формы саркоидоза. Лабораторные данные подтвердили активность системного воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 42 мм/ч (0–20), уровень С-реактивного белка (СРБ) был повышен до 7,23 мг/л (норма 0,01–4,99). Уровень кальция крови был в пределах нормальных значений. Проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом органов дыхания и лимфопролиферативными заболеваниями, результаты обследования пациентки и оценка течения заболевания позволили исключить эти заболевания.

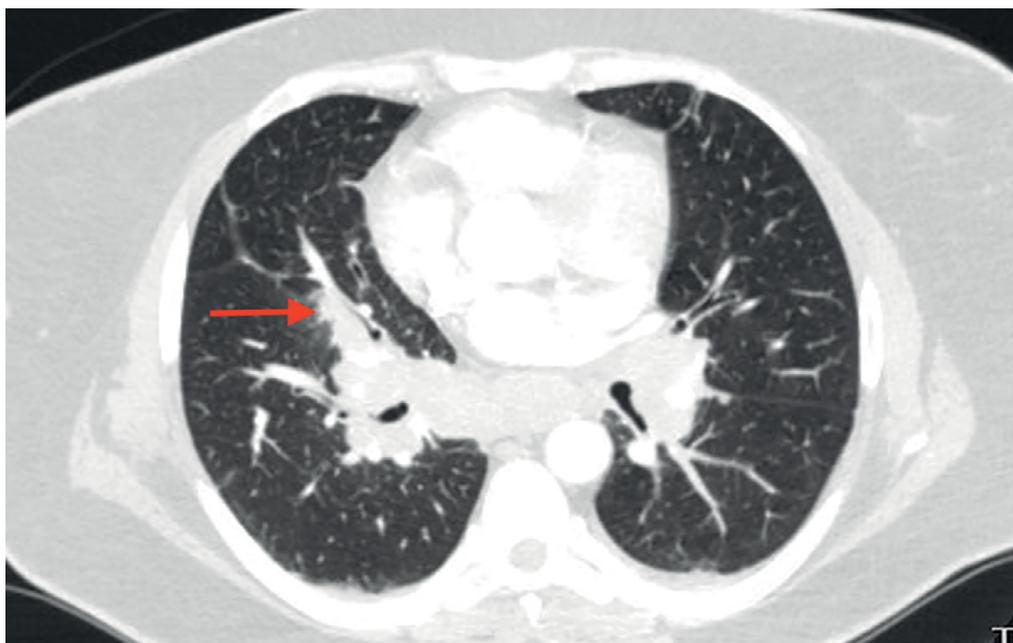
Учитывая наличие типичной клинико-рентгенологической симптоматики острого течения саркоидоза и отсутствия данных за другие возможные причины поражения легких, морфологическую верификацию диагноза не проводили. Жалобы на мышечную слабость и тошноту у пациентки после недавней аденомэктомии по поводу болезни Иценко–Кушинга были расценены как декомпенсация надпочечниковой недостаточности вследствие присоединившегося системного воспаления. Доза гидрокортизона увеличена до 25 мг/сут (10 мг утром, 10 мг в обед и 5 мг вечером), на фоне которой тошнота и слабость прекратились. В дальнейшем, в течение нескольких месяцев отмечалось постепенное исчезновение узловой эритемы. При динамической КТ органов грудной клетки, выполненной через год после диагностики саркоидоза, очаговые тени и увеличение внутригрудных лимфоузлов сохранялись, но не прогрессировали, что косвенно подтвердило диагноз саркоидоза; отмечалась положительная динамика показателей СОЭ и СРБ. Пациентка продолжала прием гидрокортизона в дозе 25 мг/сут. В дальнейшем связь с пациенткой оборвалась в связи со сменой места жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Иценко–Кушинга характеризуется повышенным уровнем кортизола в крови вследствие синтеза АКТГ опухолью гипофиза, что сопровождается такими же биологическими эффектами, как и терапия системными глюкокортикостероидами. Высокий уровень кортизола способствует развитию иммуносупрессии и, помимо возрастания риска бактериальных инфекций, может маскировать имеющиеся аутоиммунные заболевания. При успешном хирургическом лечении болезни Иценко–Кушинга наступает быстрое снижение уровня кортизола, что приводит к уменьшению негативных эффектов гиперкортицизма, в том числе ослаблению противовоспалительного и иммуносупрессивного влияния. Это, в свою очередь, создает предпосылки для появления или прогрессирования имеющихся у пациента воспалительных иммунопатологических процессов, в том числе определяющих развитие саркоидоза.

Саркоидоз в настоящее время рассматривается как заболевание неизвестной этиологии, при котором происходят формирование неказеифицирующихся гранул в различных органах и тканях, активация Т-лимфоцитов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, что сопровождается повышенным синтезом провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наиболее часто выявляют саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов. Саркоидоз может дебютировать как островоспалительное заболевание, например в виде синдрома Лефгрена (узловатая эритема, артриты, лихорадка, увеличение внутригрудных лимфоузлов).

Системные глюкокортикостероиды, подавляя воспалительную активность заболевания, оказываются эффективными в лечении большинства случаев острого саркоидоза, однако непродолжительный прием этих препаратов ассоциируется с увеличением вероятности его рецидива и формирования хронической прогрессирующей формы болезни, что, наряду с известными побочными эффектами стероидов, ограничивает их



**Рисунок 2.** Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов у пациентки М. Невыраженное уплотнение перибронховаскулярного интерстиция (указано стрелкой).

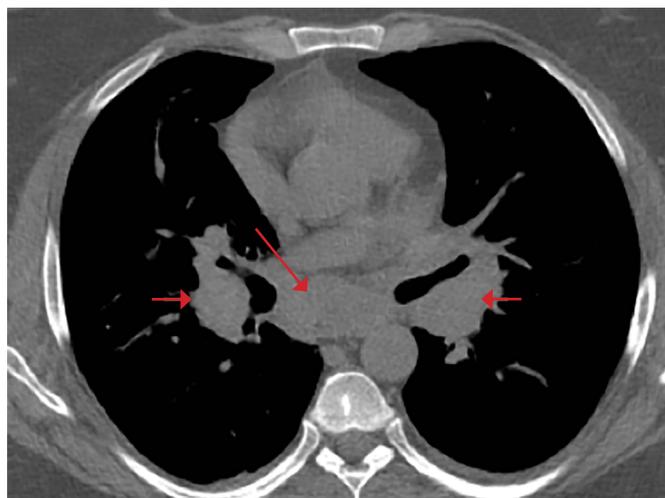
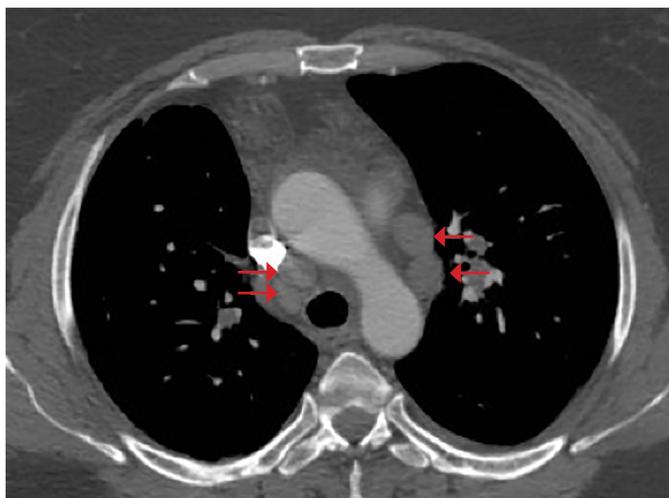


Рисунок 3. Увеличение внутригрудных лимфоузлов как проявление саркоидоза у пациентки М.

использование при синдроме Лефгрена [13, 14]. Риск рецидива саркоидоза может быть особенно высоким в течение первых месяцев после завершения короткого курса глюкокортикостероидной терапии, что является следствием недостаточного по длительности иммуносупрессивного эффекта лечения, приведшего не к исчезновению, а лишь к уменьшению активности самоиндуцирующегося иммунопатологического процесса. Активизации воспаления может способствовать и рикошетный гипокортицизм, возникший после прекращения терапии системными глюкокортикостероидами. Проводя клинические параллели между экзогенным и эндогенным гипокортицизмом, следует упомянуть о небольшом числе имеющих на сегодняшний день данных, подтверждающих вышеупомянутую концепцию. Описанные в литературе случаи возникновения или обострения различных аутоиммунных заболеваний (тиреоидита, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, системной красной волчанки, серонегативного артрита, ретинального васкулита, болезни Грейвса, склерозирующего панкреатохолангита, atopического дерматита, псориаза, pemфигоида, витилиго, а также саркоидоза [8–12, 15–18]) после удаления кортикотропиномы, аденомы надпочечника или ectopической аденомы остаются немногочисленными. Указанные заболевания дебютировали или обострялись в разные сроки (от 1 мес до нескольких лет) после проведенного оперативного лечения, поэтому говорить о причинно-следственной связи во всех случаях затруднительно. Возникновение острых и первично хронических форм саркоидоза, согласно данным, суммированным Noreña-Rengifo В. и соавт. (2019) [19], наиболее часто наблюдалось в течение 5 мес после проведенного лечения, однако в двух случаях эти изменения возникали через 12 и 72 мес.

В представленном нами случае через 4 мес после успешного нейрохирургического лечения болезни Иценко–Кушинга у пациентки появилась симптоматика саркоидоза острого течения (синдром Лефгрена). Терапия гидрокортизоном, которую на тот момент получала пациентка (в дозе 15 мг/сут), не могла предотвратить развитие системного воспаления, так как доза глюкокортикостероидов примерно соответствовала средней суточной потребности в этих гормонах и не обладала

иммуносупрессивными свойствами. Стихание симптомов синдрома Лефгрена отмечалось при увеличении дозы гидрокортизона до 25 мг/сут. Такая доза глюкокортикостероидов выше тех доз, которые получают пациенты после оперативного лечения болезни Иценко–Кушинга с заместительной целью. Однако в настоящем случае высокая доза глюкокортикостероидов была обусловлена необходимостью иммуносупрессивной терапии из-за развившегося саркоидоза.

Синдром Лефгрена предполагает наличие симптомокомплекса, включающего узловатую эритему, артриты, повышение температуры и рентгенологические изменения в виде внутригрудной лимфаденопатии [20]. На КТ органов грудной клетки при синдроме Лефгрена возможна визуализация поражения легочной паренхимы вследствие ее вовлечения при саркоидозе. Наряду с характерным для синдрома Лефгрена увеличением внутригрудных лимфоузлов, на КТ легких у нашей пациентки выявлялись интерстициальные изменения в легочной паренхиме (мелкоочаговые и ретикулярные тени), не исчезнувшие в течение более 1 года, что свидетельствует в пользу трансформации острой формы саркоидоза в хроническую [20]. Лабораторные тесты при синдроме Лефгрена выявляют признаки повышения острофазовых показателей воспаления в крови (СОЭ, СРБ). Показатели функции внешнего дыхания, легочной диффузии, результаты тестов толерантности к нагрузке при синдроме Лефгрена, как правило, соответствуют нормальным показателям и не являются методом диагностики заболевания, поэтому эти исследования у данной пациентки не проводились.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение дополняет имеющиеся сведения о крайне редких случаях развития саркоидоза после успешного лечения эндогенного гиперкортицизма. Результаты наблюдения за нашей пациенткой подтверждают концепцию об иммуносупрессивном влиянии высоких концентраций эндогенного кортизола на текущие или формирующиеся аутоиммунные процессы и о повышении вероятности развития системного воспалительного заболевания на фоне снижения уровня кортизола крови до физиологических показателей.

## 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.** Захарова П.А. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2; Иловайская И.А. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2; Терпигорев С.А. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2;

Комердус И.В. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2; Луговская А.Ю. — вклад автора по критерию 1, по критерию 2.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е., и др. *Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Marova EI, Arapova SD, Belaja ZhE, et al. *Bolezni' Icenko–Kushinga: klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. (In Russ.).]
2. Российская ассоциация эндокринологов. Ассоциация нейрохирургов России. *Клинические рекомендации. Болезнь Иценко–Кушинга*. М.; 2016. [Rossijskaja associacija jendokrinologov. Associacija nejrohirurgov Rossii. *Klinicheskie rekomendacii. Bolezni' Icenko–Kushinga*. Moscow: 2016. (In Russ.).]
3. Комердус И.В., Древал А.В., Чеканова А.В., Акулкина Л.А. Клинические проявления болезни Иценко–Кушинга (результаты анализа базы данных Московской области) // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т. 44. — №4. — С. 430–438. [Komerdus IV, Dreval AV, Chekanova AV, Akulkina LA. Clinical manifestations of Cushing's disease (results of analysis of the clinical database of the Moscow Region). *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2016;44(4):430–438. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-430-438>
4. Шавшин Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в выборке жителей Калининграда // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — №6. — С. 630–638. [Shavshin DA, Rotar OP, Solntsev VN, et al. The prevalence of metabolic syndrome in a sample of residents of Kaliningrad. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2015;21(6):630–638. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-630-638>
5. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А. Распространенность метаболического синдрома в популяции Красноярского края и особенности его ассоциации с гиперурикемией // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №6. — С. 3852. [Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, Shalnova SA. The prevalence of metabolic syndrome in the Krasnoyarsk Krai population and the features of its association with hyperuricemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3852. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3852>
6. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973–1974. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4260>
7. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;(120):34–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.008>
8. Raccach D, Zeitoun C, Lafforgue P, et al. Poussée de rhumatisme inflammatoire après cure chirurgicale d'une maladie de Cushing: deux cas [Inflammatory rheumatism flare-up after surgical treatment of Cushing's disease: two cases]. *Rev Med Interne*. 1992;13(4):302–304. doi: [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(05\)80307-8](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(05)80307-8)
9. Sahli R, Diem P, Christ ER. Endogener Hypercortisolismus und immunologisch vermittelte Erkrankungen: drei Fälle [Endogenous hypercortisolism and immunologically-mediated disease: three cases]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(41):2316–2318. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-918569>
10. Rehman HU, Walton C, Atkin S. Cushing's disease masking coincidental steroid-responsive diseases. *Postgrad Med J*. 1999;75(879):43–45. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.879.43>
11. Awazawa R, Yamamoto Y, Gushi M, et al. Case of pemphigus foliaceus that shifted into pemphigus vulgaris after adrenal tumor resection. *J Dermatol*. 2007;34(8):549–555. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00329.x>
12. Diernaes JEF, Bygum A, Poulsen PL. Unmasking sarcoidosis following surgery for Cushing disease. *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e983688. doi: <https://doi.org/10.4161/derm.29855>
13. Терпигорев С.А., Ильченко В.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов // *Альманах клинической медицины*. — 2014. — №35. — С. 42–48. [Terpigorev SA, Ilchenko VA. Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* 2014;(35):42–48. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-35-42-48>
14. Визель И.Ю. Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии // *Вестник современной клинической медицины*. — 2012. — Т. 5. — №2. — С. 54–58. [Vizel' IYu. Sarcoidosis: the possibility of spontaneous remission. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2012;5(2):54–58. (In Russ.).] doi: [https://doi.org/10.20969/vskm.2012.5\(2\).54-60](https://doi.org/10.20969/vskm.2012.5(2).54-60)
15. Raccach D, Zeitoun C, Lafforgue P, et al. Inflammatory rheumatism flare-up after surgical treatment of Cushing's disease: two cases. *Rev Med Interne*. 1992;(13):302–304. doi: [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(05\)80307-8](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(05)80307-8)
16. Candrina R, Di Stefano O. Exacerbation of celiac disease after cure of cushing's disease. *Am J Med*. 1993;95(3):341. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90289-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90289-2)
17. Steuer A, Cavan DA, Lowy C. Sarcoidosis presenting after resection of an adrenocortical adenoma. *BMJ*. 1995;310(6979):567–568. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6979.567>
18. Sahli R, Diem P, Christ ER. Endogener hypercortisolismus und immunologisch vermittelte erkrankungen: drei fälle. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2005;130(41):2316–2318. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-918569>
19. Noreña-Rengifo BD, Gomez-Corrales JD, Roman-Gonzalez A. Unmasking of sarcoidosis after successful management of Cushing's syndrome. *Cureus*. 2019;11(1):e3896. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.3896>
20. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблема его классификации // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т. 67. — №5. — С. 30–37. [Terpigorev SA, El-Zein BA, Vereshchagina VM, Paleev NR. Sarcoidosis: problems in classification. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(5):30–37. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i5.271>

Рукопись получена: 29.11.2022. Одобрена к публикации: 20.06.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Захарова Полина Александровна [Polina A. Zakharova, MD]; адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 4 [address: str. Shchepkina 61/2, building 1, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8483-8107>; SPIN-код: 6745-9937; e-mail: [z9104444@gmail.com](mailto:z9104444@gmail.com)

**Иловайская Ирэна Адольфовна**, д.м.н., профессор [Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

**Терпигорев Станислав Анатольевич**, д.м.н., профессор [Stanislav A. Terpigorev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5444-5943>; SPIN-код: 9404-3122; e-mail: smith42@yandex.ru

**Комердус Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент [Irina V. Komerdus, MD, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7469-0372>; SPIN-код: 3526-0777; e-mail: komerdus@gmail.com

**Луговская Анна Юрьевна** [Anna Y. Lugovskaya, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>;

SPIN-код: 3654-8794; e-mail: annetae.letto@gmail.com

#### **ЦИТИРОВАТЬ:**

Захарова П.А., Иловайская И.А., Терпигорев С.А., Комердус И.В., Луговская А.Ю. Развитие саркоидоза после успешного лечения болезни Иценко–Кушинга // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 47-53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13203>

#### **TO CITE THIS ARTICLE:**

Zakharova PA, Ilovayskaya IA, Terpigorev SA, Komerdus IV, Lugovskaya AY. Development of sarcoidosis after successful treatment of Cushing's disease. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):47-53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13203>

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОФИЗИТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Н.Н. Катамадзе, А.А. Цкаева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.В. Тарбаева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

За последние годы наблюдается значительный рост распространенности аутоиммунных эндокринопатий, которые, как известно, поражают различные органы эндокринной системы, включая гипофиз. Гипофизит — это общий термин, используемый для описания любой формы sellarного и suprasellarного воспаления, которое приводит к структурным изменениям в гипоталамо-гипофизарной области и проявляется различной степенью гипопитуитаризма. На сегодняшний день выделяют первичный — возникает вследствие аутоиммунного поражения непосредственно гипофиза и вторичный — вследствие наличия системного аутоиммунного заболевания — гипофизит.

Независимо от этиологии у пациентов с гипофизитом возникают различные признаки и симптомы, вызванные воспалительным процессом в области гипофиза. МРТ в настоящее время является лучшим неинвазивным инструментальным методом для диагностики гипопитуитаризма, однако подтвердить диагноз можно только по данным гистологического исследования ткани гипофиза, что требует оперативного вмешательства, которое не всегда целесообразно. В представляемой статье нами описан пациент с МРТ-признаками гипофизита при отсутствии характерной клинической симптоматики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипофизит; аутоиммунные эндокринопатии.

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TACTICS OF MANAGING A PATIENT WITH PRIMARY HYPOPHYSITIS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

© Nino N. Katamadze<sup>1</sup>, Alla A. Tskaeva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>1</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>1</sup>, Natalya V. Tarbaeva<sup>1</sup>

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent years, there has been a significant increase in the prevalence of autoimmune endocrinopathies, which are known to affect various levels of the endocrine system, including the pituitary gland. Hypophysitis is a general term used to describe any form of sellar and suprasellar inflammation that leads to structural changes in the hypothalamic-pituitary region and manifests itself in varying degrees of hormonal deficiency of the anterior and posterior pituitary glands. To date, there is a primary form of hypophysitis, which occurs as a result of an autoimmune lesion directly to the pituitary gland, and a secondary form of hypophysitis, which occurs as a result of the presence of a systemic autoimmune disease.

Regardless of the etiology, patients with hypophysitis show various signs and symptoms caused by an inflammatory process in the pituitary gland, which can lead to the development of hypopituitarism, compression of the sellar and parasellar structures. MRI is currently the best non-invasive diagnostic tool for diagnosing hypopituitarism, however, the diagnosis can be made with certainty only by histological examination of the pituitary tissue, which requires an invasive approach, which greatly reduces the feasibility of this procedure.

In this article, we present a patient with MRI showing signs of hypophysitis in the absence of clear clinical symptoms.

**KEYWORDS:** pituitary gland; autoimmune endocrinopathies.

#### ВВЕДЕНИЕ

Гипофизит — это воспалительное заболевание, характеризующееся неопухоловой инфильтрацией гипофиза, приводящее к нарушению его функций и увеличению объема. Распространенность оценивается как 1 случай на 7–9 млн населения в год. На долю гипофизита приходится 0,24–0,88% всех заболеваний гипофиза [1].

На сегодняшний день выделяют первичную форму, которая возникает вследствие аутоиммунного поражения непосредственно гипофиза, и вторичную — вследствие системного вовлечения при таких заболеваниях, как саркоидоз, гемохроматоз, гранулематоз Вегенера, болезнь Такаея, гистиоцитоз Лангерганса, сифилис, туберкулез — формы гипофизита, гораздо реже причиной развития заболевания может служить применение иммуномодулирующих лекарственных средств (интерферон-α, рибавирин, ингибиторы иммунных контрольных точек — PD-1/PD-L1 и CTLA-4) [1, 2].

Лимфоцитарный гипофизит — наиболее распространенная форма гипофизита, имеет аутоиммунный генез и чаще наблюдается у женщин во время беременности или после родов. Гранулематозный гипофизит — второй по частоте вариант гипофизита, чаще всего причина заболевания остается неизвестной. Перед заключением, что гранулематозный гипофизит является идиопатическим, следует исключить возможные вторичные причины гранулематозной инфильтрации гипофиза (например, наличие

у пациента туберкулеза). Ксантоматозный, некротизирующий и IgG4-ассоциированный гипофизит встречаются очень редко, последний часто является проявлением системного заболевания с полиорганным поражением (IgG4-ассоциированное заболевание) [3–10].

Ингибиторы иммунных контрольных точек представляют собой моноклональные антитела, которые все чаще используются для лечения солидных и гематологических злокачественных новообразований. Они вызывают активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, которые приводят к противоопухолевому ответу и могут вызывать аутоиммунные проявления, известные как часть так называемых «иммуноопосредованных нежелательных явлений». У значительного числа пациентов, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек, развивается иммуноассоциированный гипофизит, требующий своевременной диагностики и лечения [11].

Независимо от этиологии у пациентов с гипофизитом проявляются различные признаки и симптомы, вызванные воспалительным процессом в области гипофиза, которые могут привести к развитию гипопитуитаризма, сдавлению турецкого седла и параселлярных структур.

Клиническая картина гипофизита варьирует в зависимости от распространенности воспалительного процесса. При поражении аденогипофиза ожидаются различные степени гипопитуитаризма и симптомы компрессии — головная боль и/или нарушения остроты зрения. При вовлечении задней доли или воронки гипофиза наиболее частым симптомом является резистентность к антидиуретическому гормону (АДГ) (ранее несакхарный диабет). Гипопитуитаризм в исходе гипофизита имеет свои особенности. В отличие от других причин гипопитуитаризма, с дефицитом АКТГ (адренокортикотропного гормона) и ТТГ (тиреотропного гормона) можно столкнуться на ранних стадиях заболевания [12, 13].

Диагноз гипофизита ставится на основании клинических, лабораторных и радиологических данных. Несмотря на то что биопсия гипофиза является золотым стандартом диагностики первичного гипофизита, ее следует использовать только в исключительных случаях. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора при дифференциальной диагностике гипофизита с аденомами гипофиза у взрослых, герминомой и лангергансоклеточным гистиоцитозом у подростков, а также метастазами у лиц, получающих ингибиторы иммунных контрольных точек [2].

На сегодняшний день аутоиммунный гипофизит остается диагнозом исключения и может быть с уверенностью

поставлен только при гистологическом исследовании ткани гипофиза, что требует инвазивного подхода [14, 15].

Основой лечения пациентов с гипофизитом является компенсация гипофизарной недостаточности. Однако в исключительных случаях, при возникновении симптомов компрессии и риска потери зрения, применяют высокие дозы глюкокортикоидов, что, как правило, дает превосходный первоначальный ответ, хотя и рецидивы являются частым явлением [16].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 54 лет поступил в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую слабость, непостоянные односторонние головные боли пульсирующего характера, учащенное мочеиспускание в ночное время (3–4 раза за ночь), сухость во рту, периодическую жажду (4–5 л в сутки). Во время госпитализации диагностирован гипопитуитаризм вследствие инфильтративного образования гипофиза (гипофизит): вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм. С целью уточнения наличия дефицита АДГ выполнена проба с водной депривацией. В ходе пробы на фоне дегидратации гипернатриемии и повышения осмоляльности плазмы не выявлено (табл. 1), максимальный уровень натрия крови — 144 ммоль/л, осмоляльность крови — 298 мОсм/кг, максимальная осмоляльность мочи — 449 мОсм/кг, также проведена инфузионная проба с гипертоническим (3%) раствором NaCl (табл. 2), в ходе которой максимальный уровень натрия крови — 144 ммоль/л, осмоляльность крови — 303 мОсм/кг, максимальная осмоляльность мочи — 428 мОсм/кг. Убедительных данных за наличие дефицита АДГ не получено. Пациенту выполнена проба с 0,1 мг десмопрессина (табл. 3), по результатам которой осмоляльность мочи через 2 ч — 491 мОсм/кг, через 4 ч — 586 мОсм/кг, что расценено как нефрогенно-опосредованное снижение концентрационной способности почек без тенденции к обезвоживанию, с целью избегания водной интоксикации прием десмопрессина прекращен, без ухудшения самочувствия.

В отделении подтвержден вторичный гипотиреоз (Т4 св. 9,0 пмоль/л (9–19 пмоль/л), ТТГ 0,051 мМЕ/л (0,2–4 мМЕ/мл)), инициирована терапия левотиroxином натрия 100 мкг/сут, выявлен гипогонадотропный гипогонадизм (общий тестостерон 0,373 нмоль/л, лютеинизирующий гормон 0,216 Ед/л), однако от терапии препаратами тестостерона решено воздержаться вследствие невозможности на данном этапе полностью

Таблица 1. Результаты теста с водной депривацией

Время	Вес, кг	Объем мочи, мл	АД/Ps	Самочувствие	Натрий сыворотки крови, ммоль/л	Osm плазмы, мОсм/кг	Osm мочи, мОсм/кг
08:30	87,4	200	110/70 (72)	Сухость во рту	142,8	297	370
09:30	87,2	100	110/70 (74)	Жажда, сухость во рту	-	-	433
10:30	87,15	20	120/80 (70)	Жажда, сухость во рту	-	-	476
11:30	87,15	100	110/75 (70)	Жажда, сухость во рту	143	297	432
12:30	86,85	100	100/70 (72)	Жажда, сухость во рту	-	-	430
13:30	86,55	40	110/70 (73)	Жажда, сухость во рту	144,8	298	449

Таблица 2. Результаты пробы с гипертоническим раствором

Время	АД/Ps	Самочувствие	Натрий сыворотки крови, ммоль/л	Osm плазмы, мOsm/кг	Osm мочи, мOsm/кг
09:30	110/75 (72)	удовлетворительное	141,3	291	316
11:15	110/80 (70)	удовлетворительное	138,8	293	-
11:45	115/70 (70)	удовлетворительное	142	297	-
12:15	115/80 (71)	удовлетворительное	141,6	296	399
12:45	125/80 (72)	удовлетворительное	141,9	297	316
13:15	125/80 (70)	удовлетворительное	143,2	299	428
13:45	125/80 (70)	удовлетворительное	144	303	-

Таблица 3. Протокол теста с 0,1 мг десмопрессина

Время	Вес, кг	Объем мочи, мл	АД/Ps	Самочувствие	Osm мочи, мOsm/кг
15:45	87,0	-	110/80 (70)	удовлетворительное	491
17:45	87,0	-	115/70 (72)	удовлетворительное	586

исключить герминому как причину инфильтрации гипофиза. Данных за наличие вторичной надпочечниковой недостаточности не выявлено (утренний кортизол крови — 614 нмоль/л и отсутствие клинических проявлений). Клинический и биохимический анализы крови без значимых изменений.

MPT головного мозга показала гиперплазию, деформацию и увеличение размеров гипофиза, отсутствие типичного сигнала от задней доли гипофиза, нарушение функций нейрогипофиза более вероятно соответствуют гипопитуитаризму, проведение контрастного усиления не выявило каких-либо дополнительных изменений гипоталамо-гипофизарной области.

Проведен поиск возможных причин вторичного гипопитуитаризма: проведена мультиспиральная компьютер-

ная томография органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением: КТ-картина единичных очагов в обоих легких, вероятно, поствоспалительного характера, сегментарной гиперплазии левого надпочечника, дивертикулеза сигмовидной кишки, атеросклероза аорты и ее ветвей. Таким образом, убедительных данных за наличие саркоидоза, гистиоцитоза, туберкулеза и метастатического поражения гипофиза не получено.

Выполнено УЗИ щитовидной железы, согласно которому выявлены эхографические признаки многоузлового зоба (EU-TIRADS 2). Пациент консультирован офтальмологом, согласно заключению, выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Все показатели биохимического анализа крови пациента без клинически значимых изменений (табл. 4).

Таблица 4. Результаты биохимического анализа крови

Показатели	Значение	Ед. измерения	Референсный интервал
Холестерин общий	4,77	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин ЛПНП	2,47	ммоль/л	1,1–3
Холестерин ЛПВП	1,413	ммоль/л	0,9–2,6
Триглицериды	1,98	ммоль/л	0,1–1,7
Креатинин	78,9	мкмоль/л	63–110
Мочевина	3,13	ммоль/л	3,2–7,4
Мочевая кислота	342,02	мкмоль/л	202–416
АЛТ	17,5	Ед/л	0–55
АСТ	15,6	Ед/л	5–34
Билирубин общий	9,2	мкмоль/л	3,4–20,5
Белок общий	72,1	г/л	64–83
Кальций общий	2,34	ммоль/л	2,15–2,55
Альбумин	42,5	г/л	35–50
Осмоляльность плазмы	294	мOsm/кг	280–300
Натрий	141,5	ммоль/л	136–145
Хлориды	107,1	ммоль/л	98–107
Калий	4,88	ммоль/л	3,5–5,1

Пациент повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России через 6 мес с целью динамического наблюдения. Согласно данным лабораторного обследования: уровень инсулиноподобного фактора роста 1 типа в пределах референсных значений — 110,9 нг/мл. Вторичный гипотиреоз компенсирован — уровень Т4св. — 14 пмоль/л, коррекции дозы левотироксина натрия не требовалось. Уровень тестостерона — 14,3 нмоль/л, т.е. данных за гипогонадизм не получено.

По результатам МРТ головного мозга отмечалась положительная динамика в отношении воспалительного процесса в гипофизе: деформация и выраженная неоднородность структуры гипофиза, нарушение функций нейрогипофиза, соответствующие гипофизиту, по сравнению с предыдущим исследованием — уменьшение вертикального размера гипофиза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Аденомы гипофиза являются наиболее частыми новообразованиями головного мозга с распространенностью в популяции 0,1% [17]. Приблизительно 65% аденом гипофиза гормонпродуцирующие: 48% составляют пролактиномы, 10% — соматотропиномы, 6% — кортикотропиномы и менее 1% — тиреотропиномы [18].

Остальные 35% составляют гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Аденомы, не имеющие гормональной активности, проявляются неврологическими симптомами, хиазмальным синдромом, головной болью или гипофизарной недостаточностью вследствие сдавления объемом опухоли окружающих структур [19, 20] или являются случайной находкой при лучевых методах исследования. В данном контексте важно понимать, что существуют и другие неопухольевые причины нарушения функций гипофиза, для которых не всегда показано хирургическое лечение. Гипофизит следует рассматривать как одну из патологий в данной категории.

Воспалительный процесс может поражать как переднюю, так и заднюю доли гипофиза. Следовательно, в соответствии с анатомическим строением железы выделяют аденогипофизит (воспалительный процесс в передней доле гипофиза), инфундибулонейрогипофизит

(воспаление воронки и задней доли гипофиза), пангипофизит (поражение всей железы) (рис. 1) [21, 22].

Согласно данным морфологических исследований, сформированы основные современные принципы классификации гипофизитов: лимфоцитарный (самая частая форма, составляет около 68%) — при наличии скоплений CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов и В-лимфоцитов; гранулематозный — при наличии скоплений эпителиоидных гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток; ксантоматозный — при наличии богатых липидами пенистых гистиоцитов и некротический — при наличии иммунного инфильтрата в некротизированной ткани гипофиза [3–10, 23–25]. Кроме того, в литературе описаны смешанные формы гипофизитов.

В последние годы выделяют IgG4-ассоциированный гипофизит (4%), характеризующийся наличием моноуклеарной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками [26]. Гипофизит, связанный с IgG4, также был связан с воспалительным поражением многих других органов, таких как поджелудочная железа, желчевыводящие пути, забрюшинное пространство, средостение, щитовидная железа, мочеполовые пути, слюнные и слезные железы, орбиты [27].

В настоящее время биопсия гипофиза не проводится рутинно, что обусловлено высокой частотой недостаточного объема материала для постановки диагноза и развития разной степени гипопитуитаризма, поэтому клиническое применение гистологической классификации существенно ограничено. Фактически гипофизит классифицируется в соответствии с распространением воспалительного процесса и наличием внегипофизарных изменений.

По этиологии гипофизит определяется как первичный, если воспаление затрагивает непосредственно ткань гипофиза и имеет аутоиммунную природу, тогда как вторичный гипофизит является следствием системных аутоиммунных [27–29] или инфекционных заболеваний [30, 31], а также лечения иммуномодулирующими препаратами (интерферон-α, рибавирин или ингибиторы иммунных контрольных точек) [32–34]. Случаи вторичного гипофизита также ассоциированы с разрывом кисты кармана Ратке (при морфологическом исследовании может проявляться как лимфоцитарная, гранулематозная,

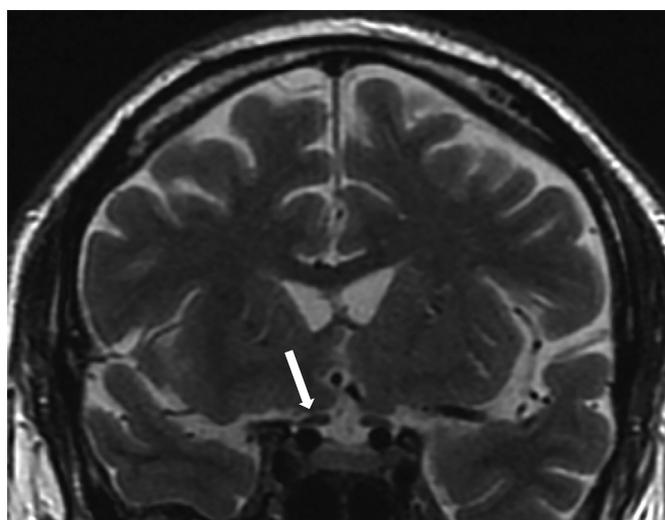
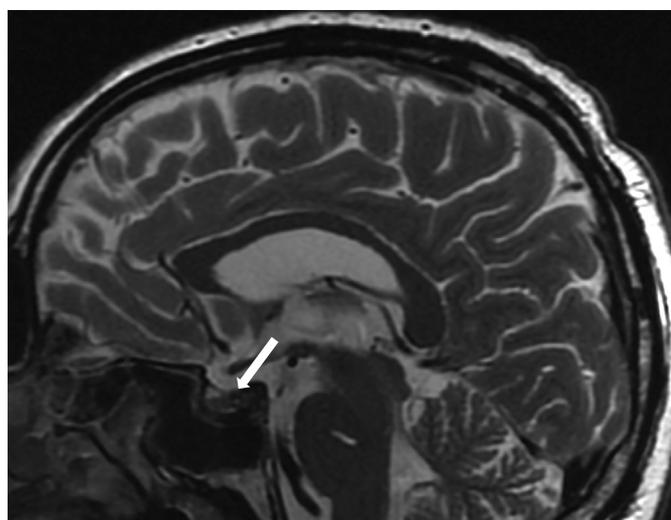


Рисунок 1. МР-картина хиазмально-селлярной области. Сагиттальный и фронтальный срезы.

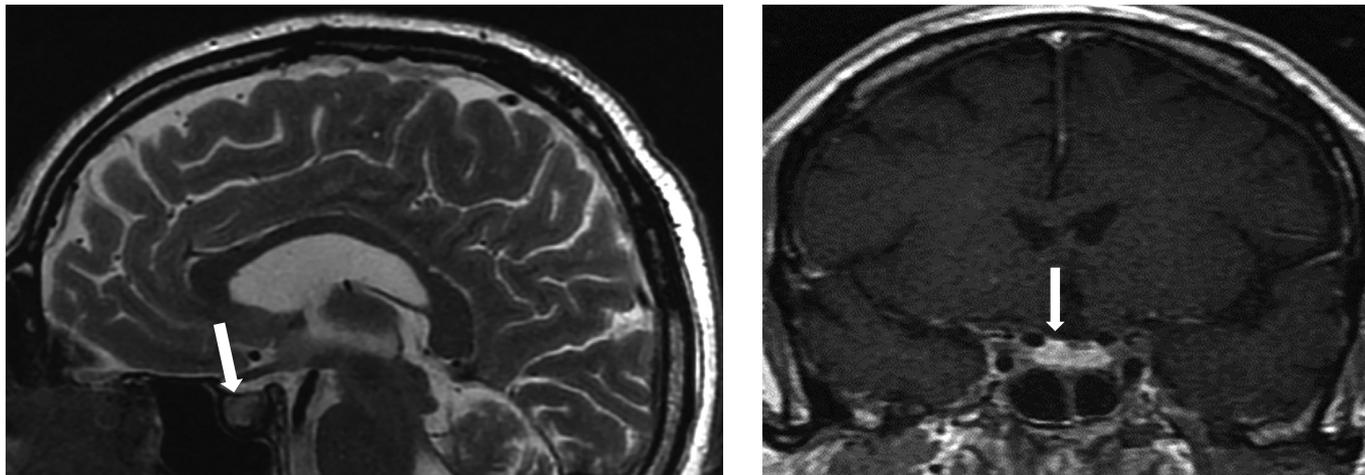


Рисунок 2. МР-картина хиазмально-селлярной области. Сагиттальный и фронтальный срезы.

ксантоматозная или смешанная формы гипопизита), кра-ниофарингиомой, лимфомой гипофиза [35–40].

Несмотря на то что аутоиммунная природа первичного гипопизита хорошо известна, патогенные аутоантигены, являющиеся причиной данного заболевания, не идентифицированы. Серологические тесты, основанные на исследовании специфических аутоантител в крови, в настоящее время не разработаны [35].

Диагностика гипопизита в большинстве случаев осуществляется по клиническим критериям [41], так как морфологический анализ ткани гипофиза проводится редко. Данное исследование может применяться при наличии показаний к нейрохирургическому вмешательству с целью устранения симптомов сдавления [42, 43]. Нередко диагноз гипопизита ставится на основании значимого уменьшения размеров объемного образования по данным МРТ без какого-либо предшествующего лечения.

Гипопизит характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного течения до наличия одного или нескольких признаков гипопитуитаризма, острой манифестации, включая гипопизитарную апоплексию и даже смерть от циркуляторного коллапса или надпочечникового криза.

Гипопизит часто мимикрирует под гораздо более распространенную патологию хиазмально-селлярной области — гормонально-неактивную макроаденому гипофиза. Приблизительно 40% пациентов с аутоиммунным гипопизитом ошибочно диагностируются и подвергаются ненужному хирургическому вмешательству [52].

МРТ в настоящее время является лучшим неинвазивным диагностическим инструментальным методом для дифференциации аутоиммунного гипопизита от несекретирующих аденом [53].

В 2009 г. было предложено систематизировать диагностические критерии согласно данным МРТ с целью более точно дифференцировать гипопизит и аденомы гипофиза и, как следствие, избежать неоправданного хирургического вмешательства. В результате авторами исследования были предложены 8 основных критериев, позволяющих провести дифференциальную диагностику. К ним относились возраст пациента, наличие беременности, размеры гипофиза, характер и скорость накопления контрастного препарата, симметричность увеличения гипофиза, визуализация нейрогипофиза,

увеличение размеров воронки гипофиза, изменение слизистой оболочки в пазухах основной кости и/или прилегающих ячеек решетчатой кости. В результате была предложена балльная система оценки показателей МРТ, которая не нашла широкого применения в клинической практике [2].

Gutenberg A. и соавт. предлагают использовать следующие МР-критерии гипопизита: увеличение объема железы, утолщение ее воронки, неоднородность сигнала от ткани аденогипофиза и кистозные изменения передней доли гипофиза, характерное накопление контраста менингеальными структурами («дуральный хвост») на сагиттальном срезе, отсутствие гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях [52].

С целью визуализации хиазмально-селлярной области нашему пациенту была выполнена МРТ.

Согласно данным исследования у пациента выявлены типичные МР-признаки гипопизита: синдром «дурального хвоста», увеличение объема гипофиза, диффузная неоднородность сигнала от ткани аденогипофиза.

МРТ-исследование не выявило опухолевых образований, однако визуализированный гипофиз деформирован, его размеры составили по вертикальному сечению — 8 мм, поперечному — 16 мм, переднезаднему — 15 мм (рис. 1). Тогда как размеры гипофиза при предыдущем исследовании были больше — 13×22×16 мм соответственно (рис. 2). Структура аденогипофиза неоднородна, в том числе за счет формирования фиброзных изменений в задней части, а при контрастном усилении отмечается выраженное неоднородное накопление контрастного вещества с наличием гиповаскулярных участков, соответствующих фиброзным изменениям. Выявлено активное накопление парамагнетика прилегающей твердой мозговой оболочкой, что соответствует синдрому «дурального хвоста». Воронка не утолщена, расположена срединно. Задняя доля гипофиза достоверно не визуализировалась.

С целью оценки наличия гормональной недостаточности передней и/или задней долей гипофиза исследуют широкий спектр гормонов: кортизол, АКТГ, инсулиноподобный фактор роста-1, эстрадиол (для женщин до менопаузы)/тестостерон, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, тиреотропный гормоны, свободный Т4, пролактин, осмоляльность плазмы/мочи, электролиты. В то время как исследование рутинных показателей крови

(общеклинический анализ крови, почечный, печеночный профиль, маркеры костного обмена, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) могут пролить свет на понимание природы системного процесса [23].

Диагностика гипофизита требует тщательной оценки других возможных неопластических поражений, инфильтративных заболеваний, инфекций и системных воспалительных процессов.

При подозрении на наличие таковых рекомендован расширенный поиск с целью уточнения истинной причины гипофизита [23].

Увеличение размеров гипофиза приводит к развитию хиазмально-селлярного синдрома, (68%), частыми клиническими проявлениями данного синдрома являются головные боли и сужение полей зрения [42, 44–47].

Нарушение функций гормонпродуцирующих клеток гипофиза воспалительным инфильтратом с дальнейшим уменьшением их количества приводит к развитию гипопитуитаризма. При этом в большинстве случаев возникает характерный для данного заболевания синдром гиперпролактинемии, который развивается в результате снижения ингибиторного влияния дофамина при сдавлении ножки гипофиза [48, 49].

Клиническая картина гипофизита включает в себя все виды гипофизарной дисфункции. Надпочечниковая недостаточность, согласно литературным данным, встречается в 8–86% случаев, тогда как центральный гипотиреоз и гипогонадизм — в 10–77 и 1–62% случаев соответственно. Дефицит гормона роста и АДГ наблюдается у 14–62 и 20–83% пациентов соответственно [41, 42, 44, 50].

В данной статье мы представляем пациента с идиопатическим первичным гипофизитом, которому не проводилось серологической диагностики или нейрохирургического лечения (в условиях отсутствия показаний к операции), в то время как все причины вторичного гипофизита были исключены.

Данный клинический случай примечателен тем, что исходно картина гипопитуитаризма вследствие гипофизита у пациента была только частичной, с регрессом некоторых его элементов во времени и при уменьшении размеров гипофиза. Эндокринная манифестация у представляемого нами больного включала дефицит гормонов передней доли гипофиза (центральный гипотиреоз) при сохранной функции задней доли. Также обращает на себя внимание разрешение центрального гипогонадизма за 6 мес наблюдения, что, вероятно, связано с восстановлением функции гонадотрофов в условиях снижения воспаления.

Данных о регрессии симптомов гипофизита в современной литературе мало, однако обзор 76 случаев первичного гипофизита в Германии показал улучшение клинических и лабораторных показателей у пациентов с нарушением функции гипофиза в 27% случаев, а регрессия воспалительного процесса гипофиза отмечалась у 46% наблюдаемых [44].

Вместе с тем примечательно, что у пациента при отсутствии гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на фоне проведения тестов с осмотической стимуляцией (проба с сухоядением и инфузионная проба с 3% гипертоническим раствором) развитие недостаточности АДГ диагностировано не было.

Принимая во внимание данные литературы, отмечается, что отсутствие типичного гиперинтенсивного сигнала на МРТ от нейрогипофиза является отличительной особенностью гипофизитов любой этиологии. Вероятно, данные изменения связаны с наличием воспалительного процесса в мягких тканях гипофиза, который не дает возможности зарегистрировать свечение фосфолипидных гранул от задней доли гипофиза.

А. Bhansali и соавт. представили серию клинических случаев пациентов с идиопатическим гигантоклеточным гранулематозным гипофизитом. Наиболее частыми симптомами у исследуемых были головная боль и нарушение зрения. У всех пациентов диагностирован гипогонадизм, у четырех — гипофункция коры надпочечников и у трех — гипотиреоз. Симптомов недостаточности АДГ ни у одного из исследуемых не наблюдалось. Однако у всех пациентов отмечалось отсутствие гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза [51].

Основными задачами при лечении первичного гипофизита являются компенсация гипофизита, снижение воспалительного процесса в гипофизе и устранение синдрома сдавления увеличенного гипофиза. При вторичном гипофизите необходимо разрешение основного заболевания.

Учитывая отсутствие признаков синдрома сдавления, нами была выбрана консервативная тактика ведения, пациенту назначена заместительная терапия левотироксином натрия, что привело к компенсации заболевания согласно данным лабораторного исследования через 2 мес после диагностики вторичного гипотиреоза.

Консервативная тактика — метод выбора при лечении гипофизита любой этиологии при условии отсутствия прогрессирующего характера хиазмального синдрома. Однако при развитии симптомов компрессии терапией первой линии являются глюкокортикостероиды, что приводит к уменьшению объемов гипофиза и облегчению симптомов сдавления хиазмы в течение нескольких недель. Как правило, начальная доза преднизолона составляет 30–40 мг в день в течение 2–4 нед, затем постепенно снижается в течение 2–6 мес.

Однако необходимо помнить, что рецидивы при лечении гипофизита встречаются довольно часто, и в таком случае необходимы многократные курсы высоких доз глюкокортикостероидов [16, 54, 55].

В случаях резистентности к глюкокортикоидам или при возникновении выраженных побочных эффектов используются иммуносупрессанты, такие как азатиоприн, метотрексат и циклоспорин А. Однако долгосрочные последствия применения данных препаратов недостаточны изучены [56].

Lupi I. и соавт., согласно опубликованному обзору литературы, сообщают об уменьшении массы гипофиза в 84% случаев, улучшении функции передней доли гипофиза в 45% и восстановлении функции задней доли гипофиза в 41% случаев после применения высоких доз глюкокортикоидов с относительно низким риском рецидива (14%) [57].

Однако данные результаты, безусловно, должны быть подтверждены в более крупных проспективных исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай представляет пример нетипичного течения гипопизита вследствие особенностей проявлений и течения гипопитуитаризма при наличии всех типичных признаков заболевания по результатам МРТ. Особого внимания заслуживает неподтверждение дефицита АДГ (ранее несахарный диабет) на фоне проведения функциональных проб при отсутствии гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза по МРТ. За последнее десятилетие накоплен значительный объем информации о патофизиологии, диагностике и лечении гипопизита. Однако многие вопросы, в том числе и МР-критерии заболевания, развитие гипопизарной недостаточности и ее регресс, самостоятельно или

на фоне проводимой терапии, остаются предметом для обсуждения и требуют дальнейшего исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Государственное задание 1210301000341-1.

**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

- Kluczyński Ł, Gilis-Januszewska A, Rogoziński D, et al. Hypophysitis — new insights into diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*. 2019;70(3):260-269. doi: <https://doi.org/10.5603/EPa2019.0015>
- Воронцов А.В., Бабаева Д.М., Владимиров В.П., и др. Клинико-рентгенологическая диагностика гипопизита: обзор литературы и собственные наблюдения // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 16-33. [Vorontsov AV, Babaeva DM, Vladimirova VP, et al. Clinical and radiological diagnosis of hypophysitis: a review of literature and own data. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):16-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12777>
- Fukuoka H. Hypophysitis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015;(44):143-149.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Lopes MBS. Update on hypophysitis and TTF-1 expressing sellar region masses. *Brain Pathol*. 2013;23(5):495-514. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12068>
- Scanarini M, D'Avella D, Rotilio A, et al. Giant-cell granulomatous hypophysitis: a distinct clinicopathological entity. *J Neurosurg*. 1989;71(5):681-686. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.5.0681>
- Vasile M, Marsot-Dupuch K, Kujas M, et al. Idiopathic granulomatous hypophysitis: clinical and imaging features. *Neuroradiology*. 1997;39(1):7-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s002340050357>
- Deodhare SS, Bilbao JM, Kovacs K, et al. Xanthomatous hypophysitis: A novel entity of obscure etiology. *Endocr Pathol*. 1999;10(3):237-241. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02738885>
- Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis. report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(4):240. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-198907000-00006>
- Hassoun P, Anayssi E, Salti I. A case of granulomatous hypophysitis with hypopituitarism and minimal pituitary enlargement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(9):949-951. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.9.949>
- Fehn M, Sommer C, Lüdecke DK, et al. Lymphocytic hypophysitis: Light and electron microscopic findings and correlation to clinical appearance. *Endocr Pathol*. 1998;9(1):71-78. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02739954>
- Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // *Современная Онкология*. — 2021. — Т. 23. — №2. — С. 319-326. [Lyadova MA, Lyadov VK. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. *J Mod Oncol*. 2021;23(2):319-326. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200502>
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev*. 2005;26(5):599-614. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>
- Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1971-1980. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2970>
- Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(4):287-305. doi: <https://doi.org/10.1677/erc.0.0080287>
- Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M, et al. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev*. 2007;30(3):167-176. doi: <https://doi.org/10.1007/s10143-007-0072-x>
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688-1699. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39132>
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4769-4775. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
- Ferrante E, Ferraroni M, Castrignanò T, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):823-829. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02298>
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1796-1801. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2552>
- Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, Koch CA. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):1013-1017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101371>
- Naran J, Can AS. *Lymphocytic Hypophysitis* 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Горбова Н.Ю., Владимиров В.П., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Клинический случай гипопитуитаризма вследствие гипопизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 50-56. [Gorbova NY, Vladimirova VP, Rozhinskaya LY, Belaya ZY. Hypophysitis and reversible hypopituitarism developed after COVID-19 infection — a clinical case report. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):50-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12896>
- Caputo C, Bazargan A, McKelvie PA, et al. Hypophysitis due to IgG4-related disease responding to treatment with azathioprine: an alternative to corticosteroid therapy. *Pituitary*. 2014;17(3):251-256. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0498-9>
- Горбова Н.Ю., Владимиров В.П., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Клинический случай гипопитуитаризма вследствие гипопизита в периоде реконвалесценции после перенесенной инфекции COVID-19 // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 50-56. [Gorbova NY, Vladimirova VP, Rozhinskaya LY, Belaya ZY. Hypophysitis and reversible hypopituitarism developed after COVID-19 infection — a clinical case report. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):50-56. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12896>

26. Yuen KCJ, Moloney KJ, Mercado JU, et al. A case series of atypical features of patients with biopsy-proven isolated IgG4-related hypophysitis and normal serum IgG4 levels. *Pituitary*. 2018;21(3):238-246. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0852-4>
27. Chu JN, Goglin S, Patzek S, Brondfield S. Granulomatosis with polyangiitis presenting as hypophysitis. *Am J Med*. 2019;132(1):e21-e22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.004>
28. Tao, T. et al. (2018) Lymphocytic hypophysitis associated with Behcet's disease: a case report and review of the literature. *Neuro Endocrinol Lett*. 2018;39(1):43-48.
29. Freeman HJ, Maguire J. Sellar inflammatory mass with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(1):58-60. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/650692>
30. Spinner CD, Noe S, Schwerdtfeger C, et al. Acute hypophysitis and hypopituitarism in early syphilitic meningitis in a HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):481. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-481>
31. Ogul H, Pirimoglu B, Gungor A, et al. Brucella hypophysitis. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(3):433-434. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0373-0>
32. Angelousi A, Chatzellis E, Kaltsas G. New molecular, biological, and immunological agents inducing hypophysitis. *Neuroendocrinology*. 2018;106(1):89-100. doi: <https://doi.org/10.1159/000480086>
33. Tebben PJ, Atkinson JLD, Scheithauer BW, Erickson D. Granulomatous adenohypophysitis after interferon and ribavirin therapy. *Endocr Pract*. 2007;13(2):169-175. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.13.2.169>
34. Ridruejo E, Christensen AF, Mando OG. Central hypothyroidism and hypophysitis during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(6):693-694. doi: <https://doi.org/10.1097/00042737-200606000-00019>
35. Caturegli P. Autoimmune hypophysitis: an underestimated disease in search of its autoantigen(s). *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2038-2040. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0808>
36. Hayashi Y, Oishi M, Daisuke K, et al. Pure lymphocytic infundibuloneurohypophysitis caused by the rupture of Rathke's cleft cyst; report of 2 cases and review of the literature. *Turk Neurosurg*. 2015;25(2):332-336. doi: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.9776-13.0>
37. Nishikawa T, Takahashi JA, Shimatsu A, Hashimoto N. Hypophysitis caused by Rathke's cleft cyst-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2007;47(3):136-139. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.47.136>
38. McLaughlin N, Lavigne F, Kilty S, et al. Hypophysitis secondary to a ruptured Rathke cleft cyst. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(3):402-405. doi: <https://doi.org/10.1017/S0317167100010349>
39. Yang C, Wu H, Bao X, Wang R. Lymphocytic hypophysitis secondary to ruptured Rathke cleft cyst: case report and literature review. *World Neurosurg*. 2018;(114):172-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.086>
40. Schittenhelm J, Beschoner R, Psaras T, et al. Rathke's cleft cyst rupture as potential initial event of a secondary pituitary lymphocytic hypophysitis: proposal of an unusual pathogenetic event and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2008;31(2):157-163. doi: <https://doi.org/10.1007/s10143-008-0120-1>
41. Khare S, Jagtap VS, Budyal SR, et al. Primary (autoimmune) hypophysitis: a single centre experience. *Pituitary*. 2015;18(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0550-9>
42. Chiloiro S, Tartaglione T, Angelini F, et al. An overview of diagnosis of primary autoimmune hypophysitis in a prospective single-center experience. *Neuroendocrinology*. 2017;104(3):280-290. doi: <https://doi.org/10.1159/000446544>
43. Tartaglione T, Chiloiro S, Laino ME, et al. Neuro-radiological features can predict hypopituitarism in primary autoimmune hypophysitis. *Pituitary*. 2018;21(4):414-424. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0892-4>
44. Honegger J, Schlaffer S, Menzel C, et al. Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3841-3849. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2152>
45. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy — immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):195-207. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.205>
46. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016;19(1):82-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>
47. Bernreuther C, Illies C, Flitsch J, et al. IgG4-related hypophysitis is highly prevalent among cases of histologically confirmed hypophysitis. *Brain Pathol*. 2017;27(6):839-845. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12459>
48. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary*. 2006;9(1):35-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-6598-z>
49. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Pouplard A, Doniach D. Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet*. 1975;306(7925):97-101. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90004-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90004-5)
50. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4078-4085. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2306>
51. Bhansali A, Velayutham P, Radotra BD, Pathak A. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as non-functioning pituitary adenoma: description of six cases and review of literature. *Br J Neurosurg*. 2004;18(5):489-494. doi: <https://doi.org/10.1080/02688690400012376>
52. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1766-1772. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1714>
53. Seidenwurm DJ. Neuroendocrine imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):613-615.
54. Waytz J, Jan R. IgG4-related hypophysitis treated with rituximab. *JCR J Clin Rheumatol*. 2021;27(8S):S340-S341. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001624>
55. Boharoon H, Tomlinson J, Limback-Stanic C, et al. A Case Series of Patients with Isolated IgG4-related Hypophysitis Treated with Rituximab. *J Endocr Soc*. 2020;4(6):bvaa048. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa048>
56. Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A, et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2016;19(6):625-642. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0736-z>
57. Lupi I, Cosottini M, Caturegli P, et al. Diabetes insipidus is an unfavorable prognostic factor for response to glucocorticoids in patients with autoimmune hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):127-135. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0123>

Рукопись получена: 23.05.2023. Одобрена к публикации: 29.06.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Цкаева Алла Асланбековна [Alla A. Tskaeva]**; ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-7695-6182>; e-mail: AllaTskaeva@yandex.ru

**Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]**; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

**Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;  
SPIN-код: 5808-8065; e-mail: [ntarbaeva@inbox.ru](mailto:ntarbaeva@inbox.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Катамадзе Н.Н., Цкаева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тарбаева Н.В. Дифференциальная диагностика и тактика ведения пациента с первичным гипопфизитом на примере клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 54-62. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13311>

**TO CITE THIS ARTICLE**

Katamadze NN, Tskaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Tarbaeva NV. Differential diagnosis and tactics of managing a patient with primary hypophysitis on the example of a clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):54-62. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13311>

## ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРОЛАКТИНОМ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ: ОТ ПЕРСПЕКТИВ К РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© А.С. Шутова<sup>1</sup>, Е.А. Пигарова<sup>1</sup>, Л.И. Лепешкина<sup>2\*</sup>, В.А. Иоутси<sup>1</sup>, М.Ю. Дроков<sup>3</sup>, С.Ю. Воротникова<sup>1</sup>, Л.И. Астафьева<sup>4</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Основной метод лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза — терапия агонистами дофамина, в большинстве случаев позволяющая нормализовать уровень пролактина и уменьшить размеры аденомы. Однако значительная часть пациентов — около 20% неудовлетворительно реагируют даже на высокие дозы агонистов дофамина, что обусловлено резистентностью к терапии. Одной из причин развития резистентности к стандартному лечению является наличие ряда фармакодинамических характеристик. Клинические проявления персистирующей гиперпролактинемии обусловлены двумя патологическими факторами: гормональной гиперпродукцией и масс-эффектом аденомы гипофиза.

Предотвращение необратимых изменений возможно только при своевременном выявлении резистентности и определении оптимального персонализированного алгоритма лечения.

Нами описан клинический случай опухолевой гиперпролактинемии, резистентной к терапии агонистами дофамина. Назначение комбинированного лечения тамоксифеном и агонистами дофамина позволило достичь улучшения состояния здоровья пациентки, нормопрولاктинемии и уменьшения размеров аденомы гипофиза. Гиперпролактинемия, обусловленная пролактин-секретирующей аденомой гипофиза, и ассоциированные с ней патологические проявления представляют собой значимую проблему, неблагоприятно влияющую на качество жизни отдельного пациента и демографическую ситуацию в целом. Это подчеркивает важность изучения причин и выявления предикторов резистентности. Результаты проводимого исследования, иллюстрированные клиническим примером, представлены в настоящей работе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аденома гипофиза; пролактинома; резистентность; хромато-масс-спектрометрия; персонализация лечения.

### OVERCOMING THERAPY RESISTANCE IN PROLACTINOMAS: FROM PERSPECTIVES TO REAL CLINICAL PRACTICE

© Aleksandra S. Shutova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Pigarova<sup>1</sup>, Lyudmila I. Lepeshkina<sup>2\*</sup>, Vitaly A. Ioutsi<sup>1</sup>, Mikhail Yu. Drovkov<sup>3</sup>, Svetlana Y. Vorotnikova<sup>1</sup>, Liudmila I. Astafyeva<sup>4</sup>, Larisa K. Dzeranova<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

The main treatment option of prolactin-secreting pituitary adenomas is dopamine agonist therapy, which demonstrates prolactin level normalizing and reducing the size of an adenoma in the majority of cases. However, significant amount of patients — about 20% — poorly responds even to high doses of dopamine agonists that is explained by the resistance to therapy. The occurrence of pharmacodynamic characteristics is one of the causes responsible for the development of resistance to typical therapy. Clinical manifestations of persistent hyperprolactinemia are due to following pathological factors: hormonal hypersecretion and the mass-effect of pituitary adenoma. Prevention of irreversible changes is possible only with timely detection of resistance and determination of the optimal personalized treatment algorithm.

We report a clinical case of dopamine-agonist resistant microprolactinoma. Patient's health stabilisation, normal level of prolactin and reduction in size of adenoma were achieved due to administration of combined treatment with tamoxifen and dopamine agonists. Hyperprolactinaemia occurring because of prolactin-secreting pituitary adenoma and associated adverse effects are significant problem, decreasing quality of life and demographics in general. This underlines the importance of figuring out causes and identifying predictors of the therapy resistance. The results of the study, illustrated by a clinical example, are presented in the present paper.

**KEYWORDS:** pituitary adenoma; prolactinoma; resistance; chromatography-mass spectrometry; personalization of treatment.



## ВВЕДЕНИЕ

Этиологическая характеристика гиперпролактинемии многообразна, при этом значительная часть приходится на опухолевую, обусловленную пролактиномами [1]. Пролактин-секретирующие аденомы являются самыми частыми среди всех нейроэндокринных опухолей гипофиза, на их долю приходится примерно 40% [2, 3]. Распространенность пролактином у мужчин составляет 10 случаев, а у женщин они встречаются значительно чаще — 50 случаев на 100 000 населения [1].

Клинические проявления опухолевой гиперпролактинемии ассоциированы с гормональной гиперпродукцией и масс-эффектом аденомы гипофиза. Каждый из этих факторов вносит вклад в возникновение необратимых, зачастую жизнеугрожающих изменений, в связи с чем важна разработка алгоритма своевременной диагностики и персонализированного лечения. Препаратами выбора при лечении гиперпролактинемии любого генеза, в том числе опухолевого, являются агонисты дофаминовых рецепторов, наиболее эффективный и безопасный из которых — каберголин [4–6]. Он стимулирует дофаминовые рецепторы 2 типа (D2-рецепторы), имитируя физиологическое действие дофамина по подавлению секреции пролактина в лактотрофах. Каберголин обладает синергическим двунаправленным эффектом — антисекреторным и антипролиферативным. Результатом является снижение уровня пролактина в сыворотке крови, восстановление репродуктивной функции и уменьшение размеров аденомы гипофиза.

Однако, согласно клиническим рекомендациям, в 15–20% случаев не достигается должного эффекта, несмотря на прогрессивное повышение дозы каберголина (4,5 мг в неделю — максимально рекомендуемая доза в инструкции) [1]. Резистентность к лечению определяется как отсутствие нормализации уровня пролактина и/или уменьшения размеров пролактиномы на 50% и более после полугодового лечения каберголином в дозе не менее 3 мг в неделю [7, 8]. Предполагаемыми причинами резистентности могут быть нарушения абсорбции, распределения и метаболизма каберголина (в том числе генетически опосредованные), а также рецепторные и пострецепторные изменения в самой опухолевой ткани, своевременное выявление которых поможет выбрать оптимальное лечение. Преодоление резистентности позволит предотвратить развитие патологических проявлений, таких как бесплодие, потеря зрения вследствие повреждения зрительных нервов, гипопитуитаризм.

Вероятность развития осложнений гиперпролактинемии, увеличивающаяся пропорционально периоду неэффективного лечения, обуславливает целесообразность неординарного подхода к тактике лечения резистентных пациентов, в том числе с назначением препаратов off-label. Для иллюстрации представим данное клиническое наблюдение.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н., 39 лет, впервые обратилась в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на выраженную непрекращающуюся боль и дискомфорт

в области молочных желез, повышение утомляемости на фоне привычной физической нагрузки, ежедневные эпизоды головной боли, выпадение волос и отсутствие либидо. Менструальный цикл отсутствовал вследствие ранее проведенной гистерэктомии с резекцией левого яичника по поводу множественной миомы матки и кисты яичника.

Впервые ухудшение самочувствия отмечено двумя годами ранее, проявлялось общей слабостью, апатией, увеличением выраженности ранее отмеченных симптомов, а также увеличением массы тела на 8 кг за 6 мес, несмотря на снижение калорийности суточного рациона питания. Пациентка консультирована эндокринологом, установлено повышение пролактина в сыворотке крови до 50,5 нг/мл (при референсных значениях до 26,7 нг/мл), инициирована терапия каберголином 0,5 мг по ½ таблетке дважды в неделю. По данным проведенной МРТ головного мозга с контрастированием выявлена микроаденома гипофиза размерами 2,5x3x1,5 мм.

Несмотря на регулярный прием препарата, достичь снижения уровня пролактина в сыворотке крови не удавалось. Постепенно доза каберголина увеличена до 4,5 мг в неделю, однако положительная динамика клинико-лабораторных показателей и состояния здоровья пациентки не была достигнута.

Учитывая отсутствие эффекта от терапии агонистами дофамина, пациентка госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, при поступлении подтверждена гиперпролактинемия: пролактин — 1900 мЕд/л (биоактивный пролактин — 1780 мЕд/л), выявлена двусторонняя галакторея 2 степени, болезненность молочных желез при пальпации, избыточная масса тела (ИМТ 28,7 кг/м<sup>2</sup>). Выполненная МРТ головного мозга с контрастированием демонстрировала отрицательную динамику по сравнению с предыдущим исследованием (11 мес назад) в виде увеличения размеров аденомы гипофиза до 3,5x3x2 мм.

Установлен диагноз: Пролактин-секретирующая эндоселлярная микроаденома гипофиза. Опухолевая гиперпролактинемия, резистентность к лечению агонистами дофамина.

В связи с предшествующим назначением максимальной дозы каберголина, на основании проведенного консилиума принято решение о подключении к терапии бромокриптина в дозе 1,25 мг 2 раза в день с постепенным повышением дозы до 2,5 мг дважды в сутки. На фоне приема сочетанной терапии в течение 12 мес отмечено снижение уровня пролактина в сыворотке крови (пролактин 740 мЕд/л), однако референсные значения достигнуты не были, самочувствие со слов пациентки — с улучшением: отмечено повышение работоспособности и толерантности к физическим и эмоциональным нагрузкам, уменьшение выраженности дискомфорта в области молочных желез.

Учитывая проведенную ранее гистерэктомию и ожидаемый потенцирующий эффект снижения эстрогенового влияния как на уровне гипофиза, так и молочных желез, к сочетанной терапии каберголином и бромокриптином добавлен селективный модулятор эстрогеновых рецепторов тамоксифен. При динамическом обследовании через

6 мес комбинированной терапии отмечена нормализация уровня пролактина в сыворотке крови, отсутствие галактореи, нагрубания молочных желез.

Принимая во внимание выраженную положительную динамику комбинированной терапии, при очередной госпитализации в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России предпринята попытка уменьшения дозы агонистов дофамина. Постепенно отменен каберголин, сохранен прием бромокриптина 1,25 мг 2 раза в сутки и тамоксифена 20 мг ежедневно. На фоне проводимой терапии отмечалась стабильная нормопролактинемия (при двукратном исследовании через 6 мес — 268 и 301 мЕд/л соответственно), отсутствовали галакторея и чувство нагрубания молочных желез, снизилась масса тела на 10 кг, прекратилась выраженная головная боль. Прием бромокриптина совместно с тамоксифеном был продолжен, так как попытка его отмены сопровождалась повышением уровня пролактина. Графически указанные изменения отражены на рисунке 2.

Известно, что одной из причин резистентности к терапии агонистами дофамина является наличие фармакодинамических особенностей. С целью оценки метаболомных характеристик пациентке проведена проба с каберголином, результаты которой подтвердили наличие предполагаемых метаболомных дефектов — концентрация каберголина в сыворотке крови достигала закономерного пика, однако ожидаемое плато концентрации препарата, опосредованное длительным периодом его полувыведения, впоследствии не наблюдалось (табл. 1, рис. 1).

При МРТ головного мозга, проведенной в динамике на фоне снижения дозы каберголина, визуализировалась микроаденома гипофиза размерами 2,5×2×2 мм: таким образом, ранее наблюдавшаяся отрицательная динамика в виде увеличения размеров аденомы отсутствовала. В течение периода терапии тамоксифеном пациентке регулярно проводилось цитологическое исследование мазков из шейки матки, по результатам которого признаков патологического процесса не выявлено.

Таблица 1. Метаболомные характеристики пациентки Н.

Параметр	Концентрация каберголина, интенсивность, приблизительные единицы
Процент прироста концентрации каберголина, %	152
Максимальная концентрация каберголина в сыворотке крови, пг/мл	64,4
Минимальная концентрация каберголина, пг/мл	19,3
Время пика каберголина, мин	120
Средняя концентрация каберголина, пг/мл	39
Продолжительность плато концентрации каберголина, мин	60
Время начала снижения концентрации каберголина, мин	120
Процент убыли концентрации каберголина, %	-54

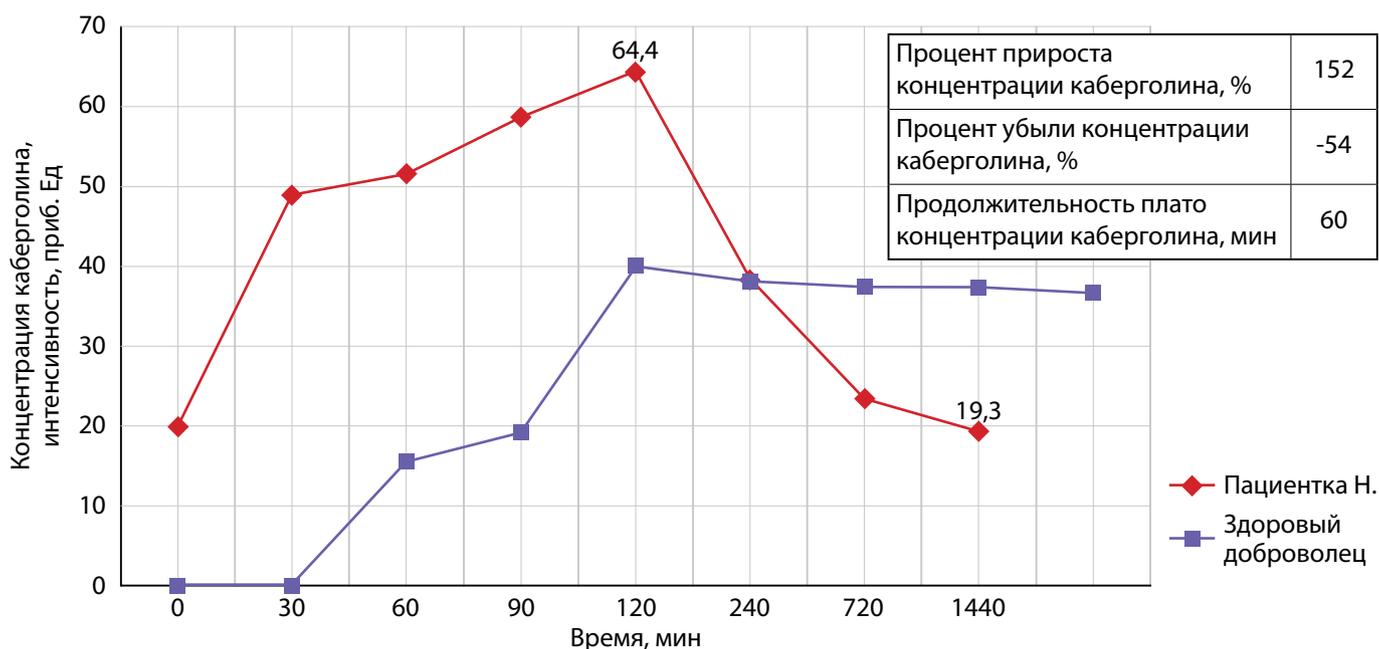


Рисунок 1. Метаболомные характеристики пациентки Н.

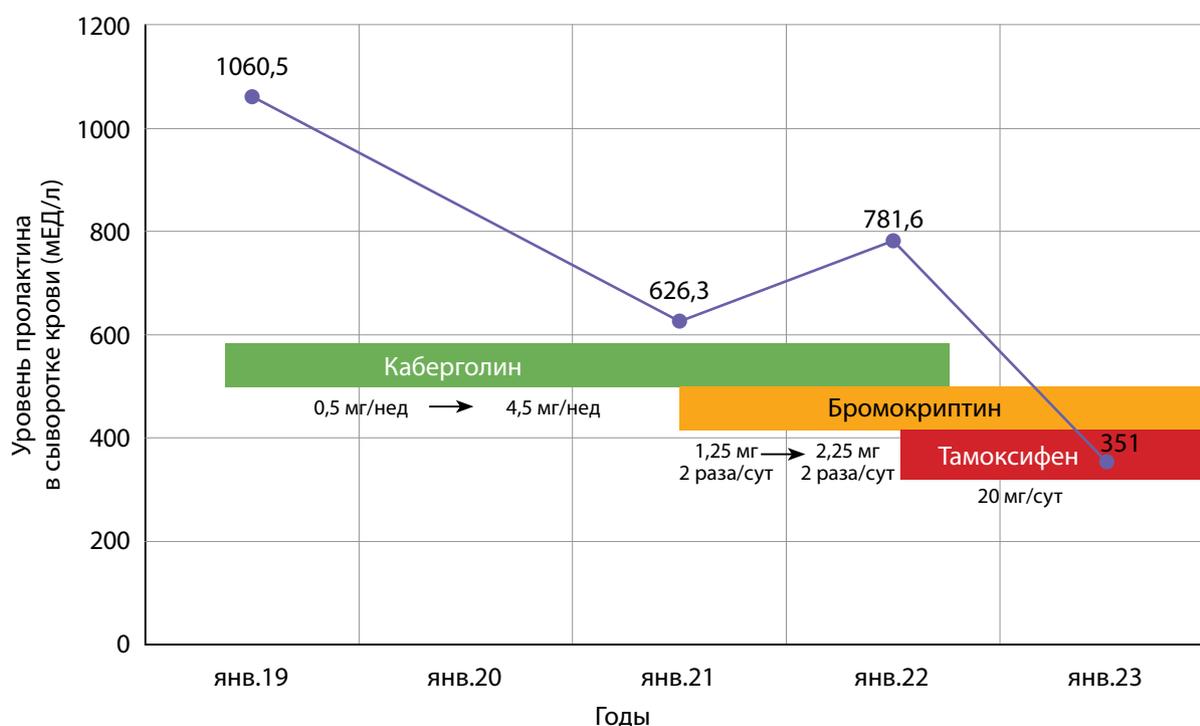


Рисунок 2. Динамика изменения уровня пролактина в сыворотке крови пациентки Н. на фоне комбинированной терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая высокую встречаемость пролактин-секретирующих аденом, значительный вклад данного заболевания в уменьшение репродуктивного потенциала популяции и снижение качества жизни, решение проблемы гиперпролактинемии является важным аспектом общественного здоровья и позитивного тренда демографической ситуации [9, 10]. В настоящее время возможности применения альтернативных методов лечения у пациентов, резистентных к агонистам дофамина, ограничены: лучевая терапия малоэффективна [11, 12], радикальная операция в большинстве случаев невозможна в связи с тенденцией пролактин-секретирующих аденом гипофиза к параселлярному распространению и экспансивному росту [6]. Таким образом, наиболее перспективным направлением в ведении резистентных пациентов является применение медикаментозной терапии, в том числе — сочетанной и комбинированной.

Учитывая вероятное наличие дефектов метаболизма агонистов дофамина, пациентке проведена фармакокинетическая проба, результаты которой подтвердили патогенетическую обоснованность назначенной сочетанной терапии каберголином и бромокриптином. Выявленный патологический метаболический паттерн пациентки, соответствующий фенотипу «поднимает и роняет», диктует необходимость специфической коррекции терапии. Чередование виража концентрации препарата с последующим снижением практически до базового уровня и отсутствие поддержания постоянной концентрации препарата в сыворотке крови обуславливали невозможность реализации терапевтического эффекта препарата. Комбинация каберголина

и короткодействующего агониста дофамина — бромокриптина позволяет поддерживать концентрацию агониста дофамина в сыворотке крови пациентки на относительно постоянном уровне. Назначенная сочетанная терапия сопровождалась предсказуемым положительным эффектом в виде снижения уровня пролактина в сыворотке крови, отсутствия галактореи и болезненности молочных желез, урежения частоты эпизодов головной боли. Учитывая выраженные позитивные клинические и лабораторные изменения, перспективы достижения нормопролактинемии и полного исчезновения негативных проявлений заболевания, для полноценной реализации потенциала консервативного метода лечения принято решение об эскалации терапии в виде присоединения к терапии селективного модулятора эстрогеновых рецепторов — тамоксифена [7, 13–17].

Известно, что прием тамоксифена ассоциирован с повышенным риском развития как доброкачественных, так и злокачественных новообразований эндометрия. Проведенная гистерэктомия исключила необходимость в настороженности в отношении увеличения пролиферативной активности эндометрия, что стало ключевым фактором в выборе дополнительного медикаментозного агента [7, 18].

В литературе описаны случаи комбинированного назначения агонистов дофамина и селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена. Среди таковых следует отметить уникальный клинический случай Z.K. Christian и соавт., описывающих пациентку с агрессивной пролактин-секретирующей макроаденомой гипофиза и персистирующей гиперпролактинемией, несмотря на проведенную двукратную транссфеноидальную аденомэктомию, лобно-височную краниотомию, лучевую терапию на аппарате

«гамма-нож» и прием каберголина в дозе 4,5 мг в неделю [13]. Клиническая картина сопровождалась негативной неврологической симптоматикой — изнуряющей головной болью, сужением полей зрения, характерными проявлениями гиперпролактинемии. Спустя 6 мес после назначения комбинации каберголина и тамоксифена уровень пролактина в сыворотке крови пациентки снизился до 3 нг/мл, по данным МРТ головного мозга достигнута положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы [13]. Продолжительность последующего наблюдения пациентки составила 14 лет, на протяжении которых отмечалось сохранение нормопрولاктинемии, отсутствие признаков аденомы гипофиза согласно МРТ [13]. Важное значение имеет проспективное одноцентровое исследование Н.С. Федоровой и соавт., посвященное изучению возможностей комбинированной терапии в лечении пациентов с пролактиномами, резистентными к терапии [7]. В работу включены женщины в возрасте 23–38 лет с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза, не достигшие положительного эффекта на фоне длительного приема каберголина в максимальной и субмаксимальной дозе [7]. В дополнение к каберголину пациенткам назначался тамоксифен 20 мг/сут с повышением дозы до 40 мг/сут при отсутствии нормализации пролактина в сыворотке крови через 1 мес. Спустя 3 мес комбинированной терапии у 100% пациенток наблюдалось статистически значимое снижение уровня пролактина на 22–66%. Уменьшение дозы тамоксифена в связи с увеличившейся пролиферативной активностью эндометрия потребовалось только одной пациентке [7].

Также следует упомянуть публикацию J. Lopez и соавт., демонстрирующую случай опухолевой гиперпролактинемии у резистентной к агонистам дофамина пациентки, основными жалобами которой были аменорея и бесплодие, на фоне исключения гинекологических причин и относительного здоровья супруга [15]. Пациентке проводилась длительная, но безуспешная терапия различными агонистами дофамина (по отдельности и в сочетании): бромокриптином, каберголином и хинаголидом. Достижение восстановления менструального цикла и возникновения овуляции позволило назначение комбинации тамоксифена 20 мг/сут и бромокриптина 5 мг/сут с последующим повышением до 7,5 мг/сут. На фоне терапии отмечено снижение уровня пролактина в сыворотке крови, и, несмотря на отсутствие достижения референсных значений показателя, у пациентки восстановился регулярный менструальный цикл и подтверждено наличие овуляции [15].

Показательно, что в каждом из описанных клинических примеров на фоне комбинированной медикаментозной терапии достигнут положительный эффект.

В рассматриваемом нами случае на фоне комбинированной терапии предпринималась попытка отмены агонистов дофамина, однако с неудовлетворительным эффектом в виде значительного повышения уровня пролактина, что потребовало возобновления терапии. Тем не менее проведенная коррекция позволила экспериментально определить наименьшую дозу агонистов дофамина, необходимую для поддержания нормопрولاктинемии. В ходе продолжающейся титрации дозы

отмечено, что наибольшую эффективность в отношении купирования боли и нагрубания молочных желез имел бромокриптин, в связи с чем последующее снижение дозы проводилось со стороны менее значимого в этом отношении каберголина. В итоге стала возможной полная отмена каберголина, который ранее пациентка длительное время принимала в максимально допустимой дозе. Примечательно, что на фоне приема минимальной дозы бромокриптина и тамоксифена удалось стабилизировать состояние здоровья с поддержанием нормопрولاктинемии, отсутствием описанных выше патологических симптомов и прекращением роста опухоли гипофиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевая гиперпролактинемия, обусловленная пролактин-секретирующей аденомой гипофиза, и ассоциированные с ней патологические изменения представляют собой значимую медико-социальную проблему, существенно снижают качество жизни отдельного пациента и нарушают демографическую ситуацию в целом. Кроме того, длительный период неэффективного лечения обуславливает негативные топографо-анатомические изменения аденомы, прогрессию неврологических нарушений. Достаточно широкая распространенность резистентности к терапии агонистами дофамина определяет необходимость формирования и верификации подходов к ее преодолению, отсутствующих в настоящее время. Одним из способов решения данной проблемы может являться комбинированное лечение тамоксифеном и агонистами дофамина. Для реализации максимального терапевтического потенциала каберголина целесообразно определение индивидуального фармакокинетического профиля с целью подбора оптимальной дозы и длительности действия препаратов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа подготовлена в рамках гранта Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 075-15-2022-310 от 20.04.2022.

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

**Участие авторов.** Шутова А.С. — получение, анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — анализ данных, внесение в рукопись правок; Лепешкина Л.И. — анализ данных, написание статьи, Иютси В.А. — анализ данных, проведение метаболомных исследований; Дроков М.Ю. — внесение в рукопись правок, статистическая обработка; Вороникова С.Ю. — анализ данных, внесение в рукопись правок; Дзеранова Л.К. — анализ данных, внесение в рукопись правок.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
- Colao A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):575-596. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.003>
- Калмыкова З.А., Воротникова С.Ю., Федорова Н.С., и др. Эффективность назначения высоких доз каберголина при лечении резистентных пролактином: клиническое наблюдение // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 89-94. [Kalmykova ZA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, et al. The efficacy of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas resistant to standard doses: a clinical observation. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10243>
- Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):267-278. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.37>
- Su Y-X, Du G-L, Shen H-L, et al. Increased expression of aromatase cytochrome P450 enzyme is associated with prolactinoma invasiveness in post-menopausal women. *J Int Med Res.* 2019;47(7):3115-3126. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519848916>
- Федорова Н. С., Абросимов А.Ю., Дзеранова Л.К., и др. Лактотрофные аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика // *Архив патологии.* — 2018. — Т. 80. — №3. — С. 34-39. [Fedorova NS, Abrosimov AY, Dzeranova LK, et al. Pituitary lactotroph adenomas resistant to dopamine agonist treatment: histological and immunohistochemical characteristics. *Arkh Patol.* 2018;80(3):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/ptol201880334-39>
- Федорова Н.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Применение тамоксифена у пациенток с пролактиномами, резистентными к лечению агонистами дофамина // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 291-298. [Fedorova NS, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Tamoxifen in patients with dopamine agonist-resistant prolactinomas. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(5):291-298. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017635291-298>
- Szmygin H, Szydelko J, Matyjaszek-Matuszek B. Dopamine agonist-resistant microprolactinoma — mechanisms, predictors and management: A case report and literature review. *JCM.* 2022;11(11):3070. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11113070>
- Ciccarelli A, Daly A. F., Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):3-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5079-0>
- Colao A, Lombardi G. Growth-hormone and prolactin excess. *The Lancet.* 1998;352(9138):1455-1461. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03356-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03356-X)
- Дедов И. И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., и др. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2009. — №2. — С. 2-8. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Romancova TI, et al. Giperprolaktinemiya. Sovremennye podhody i starye problem. *Bulletin of Reproductive Health.* 2009;(2):2-8. (In Russ.)].
- Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И., и др. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2007. — №1. — С. 33-41. [Mel'nicenko GA, Dzeranova LK, Barmina II, et al. Rezistentnost' k terapii agonistami dofamina u patsientov s giperprolaktinemiyei. *Bulletin of Reproductive Health.* 2007;(1):33-41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh2007133-41>
- Christian ZK, Hatanpaa KJ, Auchus RJ, et al. Dopamine agonist and tamoxifen combination therapy for a prolactin-secreting pituitary tumor resistant to dopamine agonist monotherapy: Case report and review. *Interdiscip Neurosurg.* 2020;21(3):100777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100777>
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485-534. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-9998>
- López JM, Oestreicher E. Reversal of hypogonadotropic hypogonadism with tamoxifen in a patient with hyperprolactinemia resistant to dopamine agonists. *Fertil Steril.* 2005;84(3):756.e11-756.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.006>
- Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(10):552-561. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0290>
- Быканова Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Перспективы применения селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена в нейроэндокринологии // *Ожирение и метаболизм.* — 2012. — Т. 9. — №1. — С. 9-13. [Bykanova NS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Prospects for the use of selective estrogen receptor modulator tamoxifen. *Obesity and metabolism.* 2012;9(1):9-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5049>
- Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R91. doi: <https://doi.org/10.1186/bcr3206>

Рукопись получена: 25.08.2023. Одобрена к публикации: 03.10.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Лепешкина Людмила Ивановна [Lyudmila I. Lepeshkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5779-3310>; SPIN-код: 3191-072; e-mail: [lepeshkina.luda@yandex.ru](mailto:lepeshkina.luda@yandex.ru)

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: [shutova.aleksandra@endocrincentr.ru](mailto:shutova.aleksandra@endocrincentr.ru)

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: [pigarova.ekaterina@endocrincentr.ru](mailto:pigarova.ekaterina@endocrincentr.ru)

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;

SPIN-код: 9734-0997; e-mail: [ioutsy.vitalij@endocrincentr.ru](mailto:ioutsy.vitalij@endocrincentr.ru)

Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н. [Mikhail Yu. Drovkov]; [mdrovkov@gmail.com](mailto:mdrovkov@gmail.com);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;

SPIN-код: 6571-1206; e-mail: [bra\\_svetix@list.ru](mailto:bra_svetix@list.ru)

Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Liudmila I. Astafyeva, ScD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>;

eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: [last@nsi.ru](mailto:last@nsi.ru)

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: [dzeranova.Larisa@endocrincentr.ru](mailto:dzeranova.Larisa@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Шутова А.С., Пигарова Е.А., Лепешкина Л.И., Иоутси В.А., Дроков М.Ю., Воротникова С.Ю., Дзеранова Л.К. Преодоление резистентности пролактином к медикаментозной терапии: от перспектив к реальной клинической практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 63-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13351>

**TO CITE THIS ARTICLE**

Shutova AS, Pigarova EA, Lepeshkina LI, Ioutsi VA, Drokov MY, Vorotnikova SY, Astafyeva LI, Dzeranova LK. Overcoming therapy resistance in prolactinomas: from perspectives to real clinical practice. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):63-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13351>

## МИКРОРНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМ СИНДРОМОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА И ИХ ФЕНОКОПИЯМИ

© Д.А. Трухина<sup>1</sup>, Е.О. Мамедова<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>2</sup>, Ф.А. Кошкин<sup>3</sup>, Ж.Е. Белая<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>Медико-генетический центр «Геномед», Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MEN1*, кодирующем белок менин. Этот синдром характеризуется возникновением опухолей околощитовидных желез, гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей, аденом гипофиза, а также других эндокринных и неэндокринных опухолей. Если пациент с МЭН-1 фенотипом не имеет мутаций в гене *MEN1*, то такое состояние рассматривается как фенокопия синдрома (фМЭН-1). Возможной причиной этих изменений могут быть изменения в эпигенетической регуляции, в частности в экспрессии микроРНК, которые могут влиять на сигнальные пути менина.

**ЦЕЛЬ.** Определить циркулирующие микроРНК, различно экспрессирующиеся в плазме крови у пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1, его фенокопиями и контролем.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено одноцентровое исследование типа «случай-контроль». Проведена оценка экспрессии микроРНК в плазме крови пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 (гМЭН-1), фМЭН-1 и относительно здорового контроля. Забор крови проводился натощак, образцы цельной крови однократно центрифугировались и хранились при температуре -80°C. Выделение тотальной РНК проводили с помощью набора miRNeasy Mini Kit с QIAcube. Библиотеки готовили с помощью набора QIAseq miRNA Library Kit в соответствии с инструкцией производителя. Секвенирование циркулирующих микроРНК проводили на Illumina NextSeq 500 (Illumina). Последующую обработку данных проводили с помощью биоинформационного алгоритма DESeq2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Всего в исследование были включены в группу гМЭН-1 — 21 пациент, в группу фМЭН-1 — 11 пациентов, в группу контроля — 12 относительно здоровых добровольцев. Медиана возраста в группе гМЭН-1 составила 38,0 лет [34,0; 41,0]; в группе фМЭН-1 — 59,0 [51,0; 60,0]; в группе контроля — 59,5 [51,5; 62,5]. Все группы не отличались по полу ( $p=0,739$ ) и индексу массы тела ( $p=0,116$ ). Группа гМЭН-1 отличалась по возрасту от пациентов фМЭН-1 и контрольной группы ( $p<0,001$ ).

В результате высокопроизводительного секвенирования было получено 25 различно экспрессирующихся микроРНК в группах гМЭН-1 и фМЭН-1 (21 микроРНК с повышенной экспрессией, 4 — с пониженной). При сравнении образцов от групп фМЭН-1 и относительно здорового контроля выявлено 10 различно экспрессирующихся микроРНК: 5 — с повышенной экспрессией в группе фМЭН-1 по сравнению с контрольной группой, 5 — с пониженной. В группах гМЭН-1 и контроля обнаружено 26 различно экспрессирующихся микроРНК: 24 с повышенной экспрессией в группе гМЭН-1 по сравнению с контролем, 2 — с пониженной. Для дальнейшей валидации результатов методом RT-qPCR были отобраны наиболее отличающиеся по экспрессии микроРНК среди групп (в группах гМЭН-1 и фМЭН-1 — miR-3613-5p, miR-335-5p, miR-32-5p, miR-425-3p, miR-25-5p, miR-576-5p, miR-215-5p, miR-30a-3p, miR-141-3p, miR-760, miR-501-3p; в группах гМЭН-1 и контроля — miR-1976, miR-144-5p, miR-532-3p, miR-375; а также в группах фМЭН-1 и контроля — miR-944, miR-191-5p, miR-98-5p).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В ходе пилотного исследования методом высокопроизводительного секвенирования обнаружены микроРНК, экспрессия которых может отличаться у пациентов с гМЭН-1, фМЭН-1 и контролем. Полученные результаты нуждаются в валидации при помощи другого метода оценки экспрессии микроРНК на большей выборке пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микроРНК; синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; фенокопии; аденома гипофиза; первичный гиперпаратиреоз.

## PLASMA MIRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH GENETICALLY CONFIRMED MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 SYNDROME AND ITS PHENOCOPIES

© Diana A. Trukhina<sup>1</sup>, Elizaveta O. Mamedova<sup>1</sup>, Alexey G. Nikitin<sup>2</sup>, Philipp A. Koshkin<sup>3</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Center of medical genetics «Genomed», Moscow, Russia

**BACKGROUND:** MEN-1 is a rare autosomal dominant disease caused by mutations in *MEN1* gene encoding the menin protein. This syndrome is characterized by the occurrence of parathyroid tumors, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, pituitary adenomas, as well as other endocrine and non-endocrine tumors. If a patient with the MEN-1 phenotype carry no mutations in the *MEN1* gene, the condition considers a phenocopy of syndrome (phMEN1). The possible cause of this changes could be changes in epigenetic regulation, particularly in microRNA expression that might affect menin signaling pathways.

**AIM:** to identify differently expressed circulating miRNAs in plasma in patients with genetically confirmed MEN-1 syndrome, its phenocopies and healthy controls.

**MATERIALS AND METHODS:** single-center, case-control study was conducted. We assessed plasma microRNA expression in patients with genetically confirmed MEN-1 (gMEN1), phMEN1 and healthy controls. Morning plasma samples were collected from fasting patients and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Total RNA isolation was performed using miRNeasy Mini Kit with QIAcube. The libraries were prepared by the QIAseq miRNA Library Kit following the manufacturer. Circulating miRNA sequencing was done on Illumina NextSeq 500 (Illumina). Subsequent data processing was performed using the DESeq2 bioinformatics algorithm.

**RESULTS:** we enrolled 21 consecutive patients with gMEN1 and 11 patients with phMEN1, along with 12 gender matched controls. Median age of gMEN1 was 38,0 [34,0; 41,0]; in phMEN1 — 59,0 [51,0; 60,0]; control — 59,5 [51,5; 62,5]. The gMEN1 group differed in age ( $p < 0.01$ ) but not gender ( $p = 0.739$ ) or BMI ( $p = 0.116$ ) compared to phMEN1 and controls group, the last two groups did not differ by these parameters ( $p > 0.05$ ).

25 microRNA were differently expressed in groups gMEN1 and phMEN1 (21 upregulated microRNAs, 4 — downregulated). Comparison of samples from the phMEN-1 group and relatively healthy controls revealed 10 differently expressed microRNAs: 5 — upregulated; 5 — downregulated. In the gMEN-1 and control groups, 26 differently expressed microRNAs were found: 24 — upregulated; 2 — downregulated. The miRNAs most differing in expression among the groups were selected for further validation by RT-qPCR (in the groups of gMEN1 vs phMEN1 — miR-3613-5p, miR-335-5p, miR-32-5p, miR-425-3p, miR-25-5p, miR-576-5p, miR-215-5p, miR-30a-3p, miR-141-3p, miR-760, miR-501-3p; gMEN1 vs control — miR-1976, miR-144-5p, miR-532-3p, miR-375; as well as in phMEN1 vs control — miR-944, miR-191-5p, miR-98-5p).

**CONCLUSION:** In a pilot study, we detected microRNAs that may be expressed differently between patients with gMEN-1 and phMEN-1. The results need to be validated using different measurement method with larger sample size.

**KEYWORDS:** miRNA; multiple endocrine neoplasia type 1; phenocopy; pituitary adenoma; primary hyperparathyroidism.

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене-супрессоре *MEN1*, находящемся на длинном плече хромосомы 11q13, который кодирует белок менин. Распространенность синдрома МЭН-1, по некоторым данным, составляет 3–20 на 100 тыс. чел. с одинаковым распределением между мужским и женским полом [1]. Заболевание характеризуется сочетанием опухолей околощитовидных желез (ОЩЖ), нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта (чаще всего поджелудочной железы), гипофиза, а также другими эндокринными и неэндокринными опухолевыми образованиями [2]. Встречающиеся герминальные мутации в гене *MEN1* как в семейных (около 90%), так и в спорадических случаях (около 10%) синдрома МЭН-1 рассеяны по всей кодирующей области и сайтам сплайсинга, корреляции между генотипом и фенотипом отсутствуют. Проявления заболевания возникают в разные моменты времени в разных органах у людей, несущих идентичные мутации, что может объясняться теорией «двойного удара» Кнудсона, а также влиянием других факторов, вызывающих индивидуальное развитие онкогенеза [3–6]. Однако от 5% до 10% пациентов с МЭН-1-подобными проявлениями не имеют мутаций в кодирующей области *MEN1*, что может быть связано с крупными делециями данного гена, мутациями в промоторе и прочих нетранслируемых областях гена *MEN1* [3, 7, 8]. Если у пациента с клиническими проявлениями МЭН-1 не удалось обнаружить мутацию в гене *MEN1*, то данное состояние считается

фенокопией синдрома МЭН-1. Причина сочетания нескольких эндокринных МЭН-1-ассоциированных опухолей у таких пациентов остается не до конца изученной, и как возможное основание возникновения такого фенотипа могут быть рассмотрены мутации в таких генах, как *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CDC73*, *CASR*, *RET*, *AIP*, других еще неизвестных генах, а также эпигенетические изменения или случайное сочетание нескольких опухолей у одного пациента [1, 2, 6, 9].

Эпигенетические модификации представляют собой область большого интереса, поскольку они играют роль в сверхэкспрессии онкогенов или подавлении генов-супрессоров, в результате чего происходит стимуляция сигнальных путей, ответственных за образование опухолей [10, 11]. Известно, что гиперметилирование сайтов CpG в промоторных областях, модификация гистонов генов-супрессоров опухолей может приводить к потере функции этих генов [12–15]. Сайленсинг генов, опосредованный некодирующими РНК (нкРНК), является еще одним возможным эпигенетическим механизмом образования опухолей, в том числе МЭН-1-ассоциированных, поскольку нкРНК играют роль во многих биологических процессах, например в транскрипции, сплайсинге, трансляции, экспрессии генов, клеточном цикле, импринтинге, эмбриогенезе [16].

МикроРНК являются наиболее подробно изученным классом нкРНК. Они представляют собой короткие нкРНК и регулируют экспрессию генов, обычно связываясь с определенными участками в 3' нетранслируемых областях (3'-НТО) мРНК, а также в 5'-НТО, кодирующей области или промоторе [17], с различным уровнем комплементарности, и либо вызывая деградацию, либо блокируя

транскрипцию мРНК [18, 17]. Многие микроРНК присутствуют в жидкостях организма (включая сыворотку, плазму, мочу и др.) и играют роль в межклеточной коммуникации, функционируя как гормоноподобные молекулы, влияя на поведение различных клеток [19, 20].

Мутации в гене *MEN1* у пациентов с синдромом МЭН-1 могут быть ассоциированы с включением целого ряда эпигенетических изменений, в том числе компенсаторного характера, учитывая не 100% пенетрантность развития симптомокомплекса, а также различное фенотипическое представление у пациентов с одной и той же мутацией. Кроме того, у пациентов с фенокопиями синдрома МЭН-1, возможно, реализуется ухудшение экспрессии гена *MEN1*, в том числе на эпигенетическом уровне [21].

Таким образом, целью нашего пилотного исследования было выявить различно экспрессирующиеся циркулирующие микроРНК в плазме крови у пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1, его фенокопиями и здоровым контролем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе отделений нейроэндокринологии и остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ эндокринологии» Минздрава России. Высокопроизводительное секвенирование микроРНК, а также их выделение выполнено на базе лаборатории «Геномед». Биоинформатический анализ полученных данных выполнен на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Были использованы образцы, полученные с апреля 2019 г. по январь 2022 г.

### Исследуемые популяции

В исследование были включены пациенты с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 (гМЭН-1) и пациенты с фенокопиями синдрома МЭН-1 (фМЭН-1), а также относительно здоровый контроль (К). Предварительного расчета выборки не проводилось. Пациенты были разделены на 3 группы: набор в первые две группы определялся результатом генетического исследования, 3-я группа представляла собой здоровых добровольцев без клинических проявлений эндокринных заболеваний.

### Способ формирования выборки: сплошной.

В случае выявления у пациента фенотипа МЭН-1 при отсутствии мутаций в гене *MEN1*, а также других генах, ответственных за проявления такого фенотипа, состояние расценивалось как фенокопия данного синдрома. Наиболее часто при фенокопиях МЭН-1 имеется сочетание аденомы гипофиза (АГ) и опухоли околощитовидной железы. Таким образом, в группу фМЭН-1 были включены: пациенты обоих полов, от 18 лет и старше, в активной стадии (без лечения, либо с отсутствием ремиссии на фоне лечения) акромегалии и первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) (наиболее частое сочетание опухолей); с отсутствием мутаций по данным метода высокопроизводительного секвенирования (NGS) в панели генов-кандидатов (*MEN1*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKAR1A*, *GNAS*, *PRKCA*, *POU1F1*, *CASR*, *CDC73*); отсутствием крупных

делеций/дупликаций кодирующей области *MEN1* по данным мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA).

Критерии исключения в группе фМЭН-1: возраст моложе 18 лет, лучевая терапия в анамнезе, ремиссия на фоне приема препаратов, беременность, тяжелые системные заболевания.

В группу гМЭН-1 включались пациенты с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 методом секвенирования по Сэнгеру или методом NGS, подходящие по полу к группе фМЭН-1, и обязательно с наличием сочетания АГ+ПГПТ как проявление синдрома.

В качестве контрольной группы выбраны относительно здоровые добровольцы, подходящие по полу и возрасту к группе фМЭН-1.

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное выборочное исследование.

### Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводился забор цельной крови утром натощак в пробирку с EDTA K2. В течение 30 мин после забора крови образцы цельной крови однократно центрифугировались (лабораторная центрифуга Eppendorf 5810R с комплектом роторов (A-4-81, Ф-4-81-MTP/Flex, FA-45-30-11 и F-45-48-PCR)) при температуре +5 °С на скорости вращения 3000 об/мин в течение 20 мин. Далее образцы плазмы раскапывались в криопробирки, замораживались и хранились при температуре -80 °С.

Выделение микроРНК из плазмы крови проводили с помощью miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия) согласно инструкции компании-производителя на автоматической станции QIAcube (Qiagen, Германия). Для предотвращения деградации в выделенную РНК добавляли 1 ед. RiboLock RNase Inhibitor (Thermo Fisher Scientific, США) на 1 мкл раствора нуклеиновых кислот. Концентрацию суммарной РНК в водном растворе оценивали на спектрофотометре NanoVue Plus (GE Healthcare, Великобритания). Для дальнейшей работы отбирали образцы с концентрацией суммарной РНК в водном растворе не ниже 5 нг/мкл. Экспрессию микроРНК анализировали с помощью секвенирования на Illumina NextSeq 500 (Illumina NextSeq 500, США). Библиотеки были подготовлены с помощью QIAseq miRNA Library Kit в соответствии со стандартными протоколами производителя. Контроль качества библиотек выполнялся на Lab Chip GX. Биоинформационная обработка была следующей: адаптеры удалялись с помощью Cutadapt; полученные файлы FASTQ были затем картированы на геном человека (сборка GRCh37) с помощью bowtie2. FastQC использовался в качестве инструмента для визуализации различных измерений контроля качества. Для каждого образца последовательности аннотировались с использованием баз данных человеческих пре-микроРНК и зрелых микроРНК, предоставленных в miRBase (<http://microrna.sanger.ac.uk/sequences/>), с помощью SeqBuster. TargetScan, Diana-TarBase v8 и mirPath v.3, были использованы для предсказания мишеней. Платформа miRNet 2.0 использовалась для анализа взаимодействия микроРНК и их генов-мишеней.

### Статистический анализ

Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 13.3 (StatSoft США), IBM SPSS 23. Данные описательной статистики представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные ( $n$ ) и относительные значения (%). Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро–Уилка. Связь между количественными показателями устанавливали, используя непараметрический метод Краскела–Уоллиса ANOVA, с поправкой на множественные сравнения Бонферрони ( $p < 0,017$ ). Для анализа связей между категориальными переменными использовали критерий  $\chi$ -квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Биоинформатический анализ данных секвенирования выполнен при помощи пакета DESeq2. По достоверности обнаруженных различий микроРНК были разделены на 2 группы: больше 10 прочтений и менее 10 прочтений.

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 10 марта 2021 г. (протокол № 4).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Всего в исследование были включены 44 человека: в группу гМЭН-1 — 21 пациент, в группу фМЭН-1 — 11 па-

циентов, в группу К — 12 относительно здоровых добровольцев. Все группы не отличались по полу ( $p=0,739$ ) и индексу массы тела (ИМТ) ( $p=0,116$ ). Группа гМЭН-1 отличалась по возрасту от пациентов фМЭН-1 и К-групп ( $p < 0,001$ ) (табл. 1.). Учитывая наличие различий по возрасту между группами, в дальнейшем на полученных результатах применялась поправка на возраст для нивелирования этого фактора.

В группе фМЭН-1 у всех пациентов имелись акромегалия (инсулиноподобный фактор роста 1 560 нг/мл [414,3; 679]) и ПГПТ (паратиреоидный гормон 85,86 нг/мл [67,41; 140,1]; кальций общий 2,71 ммоль/л [2,59; 2,77]; кальций скорр. по альбумину 2,65 ммоль/л [2,54; 2,68]) в активной стадии заболеваний. У 3/11 пациентов, кроме поражения гипофиза и ОЩЖ, были выявлены другие эндокринные и неэндокринные образования (табл. 2). Во всех случаях акромегалия была диагностирована раньше, чем ПГПТ; медиана до диагностики второй эндокринной опухоли равна 1 году [0; 2].

В группе гМЭН-1 у 21 пациента имелись АГ и ПГПТ. По секреции АГ были разделены следующим образом: 10 — пролактиномы (ПРЛ), 4 — гормонально-неактивные АГ (НАГ), 3 — болезнь Иценко–Кушинга (БИК), 2 — смешанные соматотропиномы/пролактиномы (СТГ+ПРЛ), 1 — соматотропинома, 1 — смешанная секреция адренкортикотропного гормона (АКТГ)+ПРЛ. Только АГ и ПГПТ на момент включения в исследование были выявлены у 3/21 пациентов; АГ, ПГПТ, образования поджелудочной железы — у 6/21 пациентов; у остальных пациентов компоненты синдрома МЭН-1 представлены большим количеством эндокринных

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметр	гМЭН-1 (n=21)	фМЭН-1 (n=11)	Контроль (n=12)	p-value
Возраст на момент взятия крови, лет, Me [Q1; Q3]	38,0 [34,0; 41,0]	59,0 [51,0; 60,0]	59,5 [51,5; 62,5]	0,0003 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$
Пол, жен, n (%)	17 (80,95)	10 (90,9)	11 (91,7)	0,739
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	24,7 [22,1; 30]	28,95 [26,7; 35,7]	26,75 [23,5; 31,5]	0,116

Примечание: Me [Q1; Q3] — медиана, первый и третий квартили; n — количество пациентов, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Характеристика пациентов с множественными образованиями (3/11) в группе фенокопий синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа

№	Возраст, пол	Образования
1	60, ж	СТГ-АГ, аденома правой верхней ОЩЖ, диффузная гиперплазия обоих надпочечников, светлоклеточный рак правой почки 1 ст. ( $T_{1b}N_0M_0G2$ ), кисты в левой почке (I, II, IIF, III, IV типы по Bosniak)
2	59, ж	СТГ-АГ, ПГПТ без визуализации, ГНО головки поджелудочной железы, образование правого надпочечника, узелковая гиперплазия левого надпочечника, нейрофиброма забрюшинного пространства справа
3	56, ж	СТГ-АГ, аденомы левой и правой нижних ОЩЖ, интратиреоидная аденома ОЩЖ, ГНО левого надпочечника, гемангиома правой теменной кости

Примечание: ГНО — гормонально-неактивное образование; ОЩЖ — околощитовидная железа; СТГ-АГ — соматотропинома, ж — женщины.

**Таблица 3.** Характеристика пациентов с множественными образованиями в группе генетически подтвержденного синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа

№	Возраст, пол	Образования
1	19, м	ПРЛ-АГ, гиперплазия 4 ОЩЖ, множественные НЭО поджелудочной железы, НЭО левого легкого (S6)
2	39, ж	ПРЛ-АГ, гиперплазия 4 ОЩЖ, проинсулинома, ГНО поджелудочной железы, узелковая гиперплазия обоих надпочечников, ГНО латеральной ножки левого надпочечника
3	43, ж	ПРЛ-АГ, гиперплазия 4 ОЩЖ, ГНО хвоста, перешейка, крючковидного отростка поджелудочной железы, нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, НЭО правого легкого (S3–4), ГНО левого надпочечника
4	36, ж	АКТГ/ПРЛ-АГ, аденомы 4 ОЩЖ, аденома ОЩЖ в средостении, множественные гастриномы поджелудочной железы, ГНО левого надпочечника, гигантоклеточная опухоль альвеолярного отростка нижней челюсти, гигантское внеоргannое объемное образование брюшной полости и малого таза неясного генеза
5	53, ж	НАГ, аденомы 4 ОЩЖ, ГНО поджелудочной железы (pT3N1Mx, G2), НЭО правого легкого (S1), ГНО правого надпочечника, гемангиома печени (S7)
6	49, ж	АКТГ-АГ, аденомы 3 ОЩЖ, 3 аденомы ОЩЖ в средостении, множественные ГНО поджелудочной железы, НЭО правого легкого (S8/S9), множественные образования печени вторичного характера (mts)
7	39, ж	СТГ/ПРЛ-АГ, гиперплазия 4 ОЩЖ, ГНО тела и хвоста поджелудочной железы, гиперплазия левого надпочечника, образование молочной железы
8	40, м	НАГ, аденомы 4 ОЩЖ, множественные ГНО головки и тела поджелудочной железы, инсулиномы хвоста поджелудочной железы, ГНО левого надпочечника, множественные аденомы левой околоушной железы
9	36, ж	ПРЛ-АГ, аденомы 2 ОЩЖ, ГНО поджелудочной железы, ГНО обоих надпочечников
10	37, ж	ПРЛ-АГ, аденома ОЩЖ, инсулиномы поджелудочной железы (pT2 (m), pN0 (0/19), cM1), множественные ГНО поджелудочной железы, ГНО обоих надпочечников
11	41, ж	СТГ/ПРЛ-АГ, аденомы 4 ОЩЖ, инсулиномы поджелудочной железы (G1/G2), ГНО крючковидного отростка поджелудочной железы, ГНО левого надпочечника, папиллярный рак щитовидной железы
12	36, м	ПРЛ-АГ, аденомы 3 ОЩЖ, НЭО правого легкого (S6) G1

**Примечание:** ПРЛ-АГ — пролактинома; АКТГ-АГ — кортикотропинома; НАГ — гормонально-неактивная аденома гипофиза; СТГ-АГ — соматотропинома; ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз; НЭО — нейроэндокринное образование; ГНО — гормонально-неактивное образование; ОЩЖ — околощитовидная железа; mts — метастазы; ж — женщины; м — мужчины.

и неэндокринных поражений и более подробно описаны в таблице 3.

#### Основные результаты исследования

По результатам биоинформатического и статистического анализов между группами гМЭН-1 и фМЭН-1 были обнаружены 25 различно экспрессирующихся микроРНК: 4 микроРНК были со сниженной экспрессией в группе фМЭН-1 по сравнению с гМЭН-1, а 21 микроРНК — с повышенной, с уровнем значимости  $p < 0,05$  после поправки на множественность сравнений. По достовер-

ности обнаруженных различий микроРНК были разделены на группы с более чем 10 прочтений и менее чем 10 прочтений в одной из групп (табл. 4, 5). Тепловая карта экспрессии 25 микроРНК в группах пациентов фМЭН-1 по сравнению с гМЭН-1 представлена на рисунке 1, где видно достаточно четкое распределение по группам большинства пациентов.

При сравнении образцов от групп фМЭН-1 и относительно здорового контроля выявлено 10 различно экспрессирующихся микроРНК: 5 — с повышенной экспрессией в группе фМЭН-1 по сравнению с контрольной группой,

**Таблица 4.** МикроРНК, различно экспрессирующиеся в плазме крови пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 и его фенотипами (более 10 прочтений)

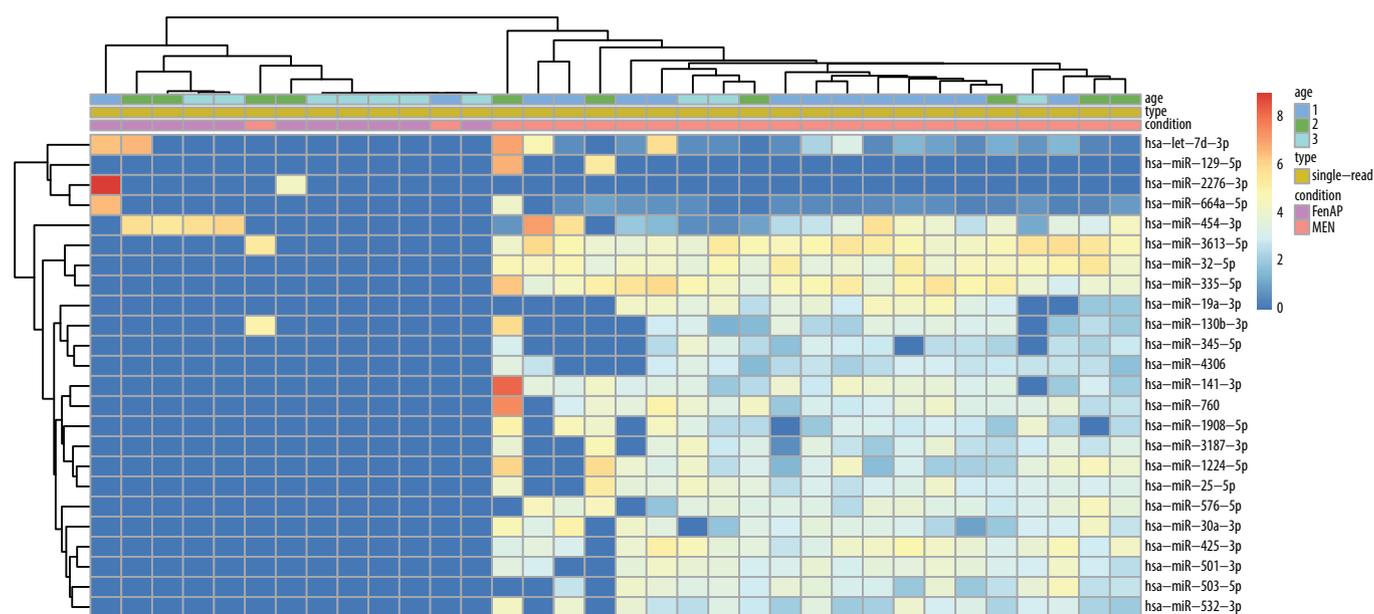
МикроРНК	Изменение экспрессии	p-value	P <sub>adj</sub>
hsa-miR-3613-5p	6,009964	2,77358E-17	>0,0001
hsa-miR-335-5p	5,643685	2,39335E-12	>0,0001
hsa-miR-32-5p	5,405104	1,78086E-13	>0,0001
hsa-miR-760	5,277836	2,66768E-07	>0,0001
hsa-miR-2276-3p	-28,44718	4,95287E-14	>0,0001
hsa-miR-454-3p	-2,926644	0,005807373	0,05

**Примечание:** значения «изменения экспрессии» со знаком «-» означают пониженную экспрессию.

**Таблица 5.** МикроРНК, различно экспрессирующиеся в плазме крови пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 и его фенотипами (менее 10 прочтений в одной из групп)

МикроРНК	Изменение экспрессии	p-value	P <sub>adj</sub>
hsa-miR-425-3p	4,729436	5,20358E-09	>0,0001
hsa-miR-25-5p	4,748414	4,21213E-07	>0,0001
hsa-miR-501-3p	4,215495	9,61385E-07	>0,0001
hsa-miR-576-5p	4,472254	1,81309E-06	>0,0001
hsa-miR-1224-5p	4,988417	2,49849E-06	>0,0001
hsa-miR-141-3p	3,582906	1,10466E-05	0,0001
hsa-miR-129-5p	15,62514	4,09791E-05	0,001
hsa-miR-532-3p	3,864718	4,78686E-05	0,001
hsa-miR-3187-3p	4,403906	6,03505E-05	0,001
hsa-miR-503-5p	3,991885	6,95132E-05	0,001
hsa-miR-30a-3p	3,735631	0,00016462	0,002
hsa-miR-4306	3,610371	0,00017717	0,002
hsa-miR-1908-5p	4,373386	0,000448854	0,004
hsa-miR-664a-5p	-3,937607	0,000437559	0,004
hsa-miR-130b-3p	4,091780173	0,001093891	0,01
hsa-let-7d-3p	-3,543134153	0,003363402	0,03
hsa-miR-19a-3p	3,813056169	0,005167953	0,05
hsa-miR-345-5p	3,677793403	0,005579495	0,05
hsa-miR-215-5p	3,451745926	0,007573295	0,05

**Примечание:** значения «изменения экспрессии» со знаком «-» означают пониженную экспрессию.



**Рисунок 1.** Тепловая карта 25 различно экспрессирующихся микроРНК между группами генетически подтвержденного синдрома МЭН-1 (гМЭН-1) и его фенотипами (фМЭН-1). Синий цвет соответствует низкому уровню экспрессии, красный — высокому.

5 — с пониженной (табл. 6); количество прочтений всех микроРНК было более 10. В группах гМЭН-1 и контроля обнаружено 26 различно экспрессирующихся микроРНК: 24 — с повышенной экспрессией в группе гМЭН-1 по сравнению с контролем, 2 — с пониженной (табл. 7); в 23 микроРНК количество прочтений в одной из групп было менее 10.

Для дальнейшей верификации полученных результатов на большей группе пациентов методом количе-

ственной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR) выбраны одни из наиболее отличающихся по профилю экспрессии микроРНК в группах гМЭН-1 против фМЭН-1: miR-3613-5p, miR-335-5p, miR-32-5p, miR-425-3p, miR-25-5p, miR-576-5p, miR-215-5p, miR-30a-3p, miR-141-3p, miR-760, miR-501-3p; гМЭН-1 против контроля: miR-1976, miR-144-5p, miR-532-3p, miR-375; фМЭН-1 против контроля: miR-944, miR-191-5p, miR-98-5p.

**Таблица 6.** МикроРНК, различно экспрессирующиеся в плазме крови пациентов с фенокопиями синдрома МЭН-1 и контролем

МикроРНК	Изменение экспрессии	p-value	P <sub>adj</sub>
hsa-miR-944	4,56177	0,005307	0,03
hsa-miR-191-5p	1,443402	1,26E-05	0,0007
hsa-miR-151a-3p	1,123178	0,000437	0,01
hsa-miR-103a-3p	0,900005	0,005122	0,04
hsa-miR-486-5p	0,63895	0,008858	0,05
hsa-miR-142-5p	-0,6539	0,007434	0,04
hsa-let-7d-5p	-0,7748	0,005593	0,04
hsa-let-7c-5p	-0,8186	0,005073	0,04
hsa-miR-98-5p	-1,07757	0,003226	0,04
hsa-miR-122-5p	-1,44606	0,001241	0,02

**Примечание:** значения «изменения экспрессии» со знаком «-» означают пониженную экспрессию.

**Таблица 7.** МикроРНК, различно экспрессирующиеся в плазме крови пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 и контролем

МикроРНК	Изменение экспрессии	p-value	P <sub>adj</sub>
hsa-miR-144-5p	6,085829	8,38E-19	>0,0001
hsa-miR-25-5p	5,200256	1,16E-09	>0,0001
hsa-miR-1976	5,191892	7,2E-09	>0,0001
hsa-miR-576-5p	5,16823	5,49E-10	>0,0001
hsa-miR-30a-3p	5,039024	1,59E-08	>0,0001
hsa-miR-130b-3p	4,965452	5,33E-06	0,0001
hsa-miR-205-5p	4,91427	0,001422	0,02
hsa-miR-3187-3p	4,83344	5,1E-07	>0,0001
hsa-miR-4433a-3p	4,780702	1,3E-05	0,00027
hsa-miR-574-3p	4,728751	5,33E-07	>0,0001
hsa-miR-532-3p	4,665485	4,2E-08	>0,0001
hsa-miR-215-5p	4,294858	9,21E-05	0,002
hsa-miR-1301-3p	4,280196	0,00025	0,004
hsa-miR-598-3p	4,163633	0,000139	0,002
hsa-miR-4306	4,162105	2,24E-06	>0,0001
hsa-miR-326	4,152838	0,002441	0,03
hsa-miR-500a-3p	4,114861	0,001869	0,02
hsa-miR-99a-5p	4,084514	0,001267	0,02
hsa-miR-625-5p	4,074149	0,000349	0,005
hsa-miR-485-5p	4,053361	0,003423	0,03
hsa-miR-345-5p	4,045615	0,000398	0,005
hsa-miR-99b-5p	4,006249	0,000451	0,006
hsa-miR-190b	3,881351	0,003464	0,03
hsa-miR-210-3p	3,787025	0,003668	0,03
hsa-miR-10a-5p	-2,29968	0,005126	0,05
hsa-miR-375	-2,38632	0,000164	0,003

**Примечание:** значения «изменения экспрессии» со знаком «-» означают пониженную экспрессию.

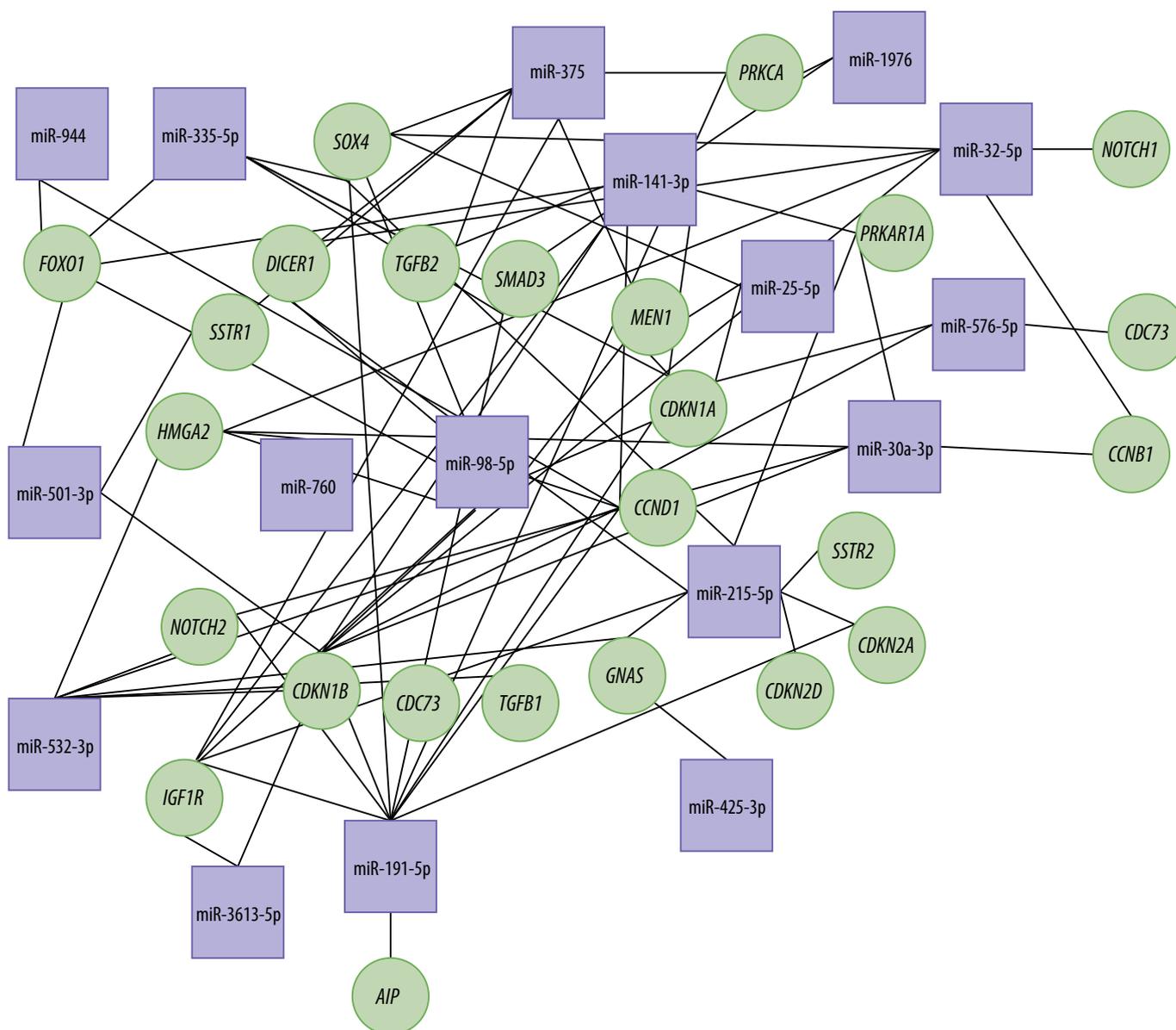


Рисунок 2. Сеть взаимодействия микроРНК и генов-мишеней. В квадратах указаны микроРНК, в кругах — гены-мишени.

Проведенный с помощью miRNet 2.0 [22] анализ показал, что обнаруженные микроРНК, влияя на их гены-мишени, регулируют транскрипционные факторы, молекулы сигнальных путей, клеточные циклы, дифференцировку клеток, канцерогенез и гены-онкосупрессоры (рис. 2). Большая часть обнаруженных микроРНК связана с процессами онкогенеза и клеточными циклами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании впервые изучены различия в экспрессии циркулирующих микроРНК плазмы крови у пациентов с гМЭН-1 и фМЭН-1 методом высокопроизводительного секвенирования, а также проведено их сравнение с группой контроля. Получено более 20 различно экспрессирующихся микроРНК при сравнении групп гМЭН-1 и фМЭН-1, а также более 30 микроРНК при сравнении их с группой контроля. МикроРНК, различия в экспрессии которых были выявлены, оказывают регуляторное воздействие, в том числе, на гены, мутации в которых приводят к развитию наследственных аденом гипофиза, а также к клинически схожему фенотипу МЭН-1.

Ранее оценка экспрессии микроРНК в сыворотке крови у пациентов с гМЭН-1 по сравнению с их здоровыми родственниками проводилась в работе Kooblall K.G. и соавт. [23]. В их исследовании анализ экспрессии циркулирующих микроРНК производился методом NGS с последующей валидацией методом qRT-PCR, по результатам которого было выявлено, что экспрессия miR-3156-5p значительно снижена у пациентов с гМЭН-1, чем у их родственников. Также в ходе эксперимента на BON-1 клетках НЭО поджелудочной железы с нокаутом гена *MEN1* было отмечено, что подавление miR-3156-5p может быть следствием снижения экспрессии менина. В нашей работе различий по данной микроРНК выявлено не было.

Согласно данным литературы, miR-24-1 [24], а также miR-4258, miR-664, miR-1301 [25] и miR-199b-5p [26], определенные в тканях аденом ОЩЖ гМЭН-1 и спорадических ПГПТ методом RT-qPCR, могут являться потенциальными прогностическими и диагностическими биомаркерами. Повышение уровня miR-24, по данным Luzi E. и соавт., коррелирует со снижением уровня менина, что может объяснять второй «удар» инактивации гена *MEN1* в МЭН-1-ассоциированных опухолях без потери гетерозиготности [24]. В нашем исследовании

miR-24 статистически значимо не отличалась между группами фМЭН-1 и гМЭН-1 ( $p=0,999$ ), а также контрольной группой, в равной степени как и miR-4258 и miR-664, а экспрессия miR-1301 была повышена в группе гМЭН-1 по сравнению с фМЭН-1 ( $p=0,032$ ) и контролем. Повышение miR-1301 в группе гМЭН-1 могло быть связано с большим количеством карциноидов легкого в этой группе [27], где данная микроРНК может являться промотором канцерогенеза.

В исследовании Luzi E. и соавт. [28] у пациента с гМЭН-1 был определен профиль экспрессии микроРНК в гастриноме, НЭО и нормальной ткани поджелудочной железы. Авторы отобрали 7 микроРНК при помощи NGS с дальнейшей валидацией результатов методом RT-qPCR: miR-378-3p, miR-1468-5p, miR-625-5p, miR-625-3p, miR-215-5p, miR-1301-3p; miR-212-5p. Так, экспрессия miR-212-5p и miR-1301-3p была повышена в НЭО поджелудочной железы и гастриноме по сравнению с нормальной тканью. А экспрессия miR-378-3p, miR-1468-5p, miR-625-5p, miR-215-5p была снижена в НЭО и гастриноме по сравнению с контролем. В нашем исследовании в группе гМЭН-1 выявлена повышенная экспрессия miR-215-5p по сравнению с фМЭН-1 ( $p=0,05$ ) и контролем. В то же время в исследовании Lutsenko A. и соавт. при сравнении профиля экспрессии микроРНК пациентов со спорадической акромегалией и контролем было выявлено снижение уровней miR-4446-3p и miR-215-5p в группе акромегалии по сравнению с контролем [29], что может объяснять сниженную экспрессию miR-215-5p в группе фМЭН-1, учитывая наличие акромегалии у всех пациентов в этой группе. Усиление экспрессии miR-215-5p может быть связано также со злокачественными новообразованиями, так, например, повышение экспрессии miR-215-5p выявлено у пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы [30], с раком желудка [31], пациентов с остеосаркомой по сравнению с контролем [32] и у пациентов с раком молочной железы по сравнению с контрольной группой [33]. Между тем гиперэкспрессия miR-215-5p в клеточных линиях колоректального рака, наоборот, приводила к значительному снижению клоногенного потенциала, миграции и инвазивности этих клеток [34].

В исследовании Kim C. и соавт. на тканях НЭО поджелудочной железы miR-30a-3p конкурировала с HuD (РНК-связывающий белок, участвующий в посттранскрипционной регуляции мРНК) за связывание с 3'-НТО мРНК p27 (ингибитор циклин-зависимой киназы 1B, кодируемый геном *CDKN1B*), которое приводит к подавлению прогрессирования клеточного цикла и роста НЭО. Данные показывают, что HuD может являться основным супрессором роста НЭО поджелудочной железы, а miR-30a-3p взаимодействует с ним в контроле экспрессии p27 [35]. В нашем исследовании экспрессия miR-30a-3p была повышена в группе гМЭН-1 по сравнению с фМЭН-1 и контролем, что может быть связано с большим количеством НЭО ПЖ у пациентов с гМЭН-1 и возможным протективным действием, влияя на мРНК p27.

В исследовании He Z. и соавт. проанализировали, как профиль экспрессии микроРНК различался между СТГ-АГ, ПРЛ-АГ и НАГ, а также нормальной тканью гипофиза при помощи NGS и RT-qPCR. Уровни экспрессий miR-34c-3p,

miR-34b-5p, miR-338-5p и miR-375 оказались значительно ниже в группе ПРЛ-АГ по сравнению с контролем. В группе НАГ miR-493-5p и miR-124-3p были значительно подавлены, в то время как экспрессия miR-181b-5p была усилена по сравнению с контролем. В образцах СТГ-АГ экспрессия miR-184 была значительно усилена, тогда как экспрессия miR-124-3p была значительно снижена по сравнению с контролем [36]. В нашем исследовании экспрессия онкосупрессорной miR-375 была снижена при гМЭН-1 по сравнению со здоровым контролем, что коррелирует с результатами исследования He Z. и соавт. В другой работе Müssnich P. и соавт. проанализировали различия в характере экспрессии микроРНК между 12 гонадотропиномами и нормальным гипофизом, выявив методом qRT-PCR две микроРНК с пониженной экспрессией (miR-432 и miR-410) и две с повышенной экспрессией (miR-374b и miR-17). В дальнейшем при сравнении гонадотропином, 12 ПРЛ-АГ и 12 СТГ-АГ было выявлено повышение экспрессии miR-410 в большинстве ПРЛ-АГ и в половине СТГ-АГ, в отличие от гонадотропином [37]. В нашем исследовании различий по miR-432, miR-410, miR-17 выявлено не было ( $p=0,098$ ). Оценка циркулирующих микроРНК в периферической крови и в крови, оттекающей от гипофиза, проводилась также у пациентов с кортикотропиномой по сравнению с карциноидной опухолью другой локализации, где была выявлена более высокая экспрессия miR-383-3p, miR-4290 и miR-6717-5p и miR-302c-3p в крови, оттекающей от гипофиза, и повышенная экспрессия miR-16-5p и miR-145-5p в периферической крови [38; 39].

Мао D. и соавт. проанализировали взаимосвязь miR-944 и длинной нкРНК — ген-хозяин 6 малой ядрышковой РНК (SNHG6, участвует в процессах онкогенеза) в тканях инвазивных АГ. Экспрессия miR-944 была подавлена, а SNHG6 усилена в образцах ткани инвазивных АГ по сравнению с неинвазивными. SNHG6 заметно повышал жизнеспособность, миграцию, инвазию и эпителиально-мезенхимальный переход клеток АГ, тогда как miR-944 имела противоположные эффекты. Кроме того, было подтверждено, что miR-944 может соединяться с 3'-НТО *RAB11A* (участвует в онкогенезе при АГ, активируя сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин) и подавлять его экспрессию. Это исследование подтверждает, что ось SNHG6/miR-994/*RAB11A* может играть решающую роль в регуляции пролиферации, миграции, инвазии и эпителиально-мезенхимального перехода клеток инвазивных АГ [40]. В нашем исследовании экспрессия онкосупрессорной miR-944 была повышена в группе фМЭН-1 по сравнению с контролем, что также может быть связано с отсутствием инвазивных АГ в этой группе.

В исследовании Valassi E. и соавт. проводилась оценка экспрессии циркулирующих микроРНК сыворотки, предположительно участвующих в метаболизме кости, у пациентов с компенсированной акромегалией по сравнению со здоровым контролем. У пациентов с акромегалией были выявлены сверхэкспрессия miR-103a-3p и miR-191-5p и снижение экспрессии miR-660-5p по сравнению с контролем ( $p<0,001$ ) [41]. В нашем исследовании экспрессия miR-191-5p также была повышена у пациентов в группе фМЭН-1 по сравнению с контролем.

Ранее описанные изменения в экспрессии выявленных циркулирующих микроРНК в нейроэндокринных опухолях сведены в таблице 8.

Таблица 8. Обзор различно экспрессирующихся микроРНК в нейроэндокринных опухолях

Ткань/клетки	микроРНК (экспрессия)	Потенциальная биологическая роль	Метод анализа экспрессии микроРНК	Источник
Сыворотка, (МЭН-1 n=9; контроль n=9) BON-1 клетки	miR-3156-5p (↓)	Роль в онкогенезе ГЭП-НЭО	NGS, qRT-PCR	[23]
ОЩЖ (МЭН-1 n=8; спорадические n=4; нормальная n=1)	miR-24-1 (↑)		Нозерн-блот, qRT-PCR	[24]
ОЩЖ (ЛОН МЭН-1 n=4; МЭН-1 n=3; спорадические n=2)	miR-4258 (↑ или ↓); miR-664 (↑ или ↓); miR-1301 (↑)	Роль в онкогенезе аденом ОЩЖ	Микрочип, qRT-PCR	[25]
ОЩЖ (спорадические n=28; МЭН-1 n=15; нормальные n=27)	miR-199b-5p (↑ или ↓)		Микрочип, qRT-PCR	[26]
Поджелудочная железа (МЭН-1 гастроиннома n=1; МЭН-1 НЭО ПЖ n=1; нормальная ПЖ n=1) BON-1 клетки	miR-378-3p (↓); miR-1468-5p (↓); miR-625-5p (↓); miR-625-3p (↓); miR-215-5p (↓); miR-1301-3p (↑); miR-212-5p (↑)	Роль в онкогенезе ГЭП-НЭО	NGS, qRT-PCR	[28]
Плазма (акромегалия n= 47 в активной стадии; контроль n=28)	miR-4446-3p (↓); miR-215-5p (↓)	—	NGS, qRT-PCR	[29]
Гипофиз (СТГ-АГ n=13; ПРЛ-АГ n=17; НАГ n=42; контроль n=6)	miR-34c-3p (↓); miR-34b-5p (↓); miR-338-5p (↓); miR-375 (↓); miR-493-5p (↓); miR-124-3p (↓); miR-181b-5p (↑); miR-184 (↑)	Регулирование опухолевой прогрессии	NGS, qRT-PCR	[36]
Гипофиз (Гонадотропиномы n=21; СТГ-АГ n=12; ПРЛ-АГ n=12; контроль n=3) клетки НЕК-293	miR-374b (↑); miR-17 (↑); miR-432 (↓); miR-410 (↓)	Развитие опухолей гипофиза	Микрочип, qRT-PCR	[37]
Плазма (БИК n=28; АКТГ-эктопия n=13 в активной стадии;; контроль n=11)	miR-16-5p (↑); miR-145-5p (↓); miR-7g-5p (↑)	—	qRT-PCR	[38]
Плазма (БИК n=28; АКТГ-эктопия n=13 — в активной стадии; контроль n=11)	miR-383-3p (↑); miR-4290 (↑); miR-6717-5p (↑); miR-302c-3p (↑); miR-1203 (↓); miR-1229-3p (↓); miR-639 (↓)	—	NGS	[39]
Гипофиз (инвазивные АГ n=30; неинвазивные АГ n=30) Линия клеток гипофиза человека HP75	miR-944 (↓)	Роль в онкогенезе АГ	qRT-PCR	[40]
Сыворотка, (компенсированная акромегалия n=27; контроль n=27)	miR-103a-3p (↑); miR-191-5p (↑); miR-660-5p (↓)	—	qRT-PCR	[41]

Ниже будут рассмотрены некоторые публикации, посвященные выявленному в нашем исследовании микроРНК, при других новообразованиях и заболеваниях. Наиболее отличающейся микроРНК между группами гМЭН-1 и фМЭН-1 в нашем исследовании является miR-3613-5p. Согласно исследованиям Ma J. и соавт. [42], Bai X. и соавт. [43] и Cao R. и соавт. [44], экспрессия miR-3613-5p снижена при раке поджелудочной железы, в особенности при метастазах опухоли, влияя на гены-мишени, участвующие в p53, TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета) сигнальных путях. В исследовании He T. и соавт. выявлено, что miR-3613-5p является ключевым регулятором положительной обратной связи, лежащей в основе взаимосвязи между сигнальными путями NF- $\kappa$ B/RELA и AKT/MAPK, участвующими в онкогенезе [45]. Также, по данным литературы, экспрессия miR-3613-5p повышена у пациентов со светлоклеточным раком почки [46] и у пациентов с резистентным к доксорубину раком молочной железы [47]. В нашей работе экспрессия потенциального промотора канцерогенеза miR-3613-5p была повышена в группе гМЭН-1 по сравнению с фМЭН-1, что может быть связано с большим количеством НЭО легких и опухолей других органов.

MiR-30a-3p, обозначенная нами ранее, также показала себя как онкосупрессор в других исследованиях. Так, в исследовании Wang W. и соавт. у 83,6% пациентов с гепатоцеллюлярной аденокарциномой (ГЦК) экспрессия miR-30a-3p была значительно снижена ( $p < 0,0001$ ) в опухолях по сравнению с нормальной тканью. Сверхэкспрессия же miR-30a-3p оказывала ингибирующее действие на пролиферацию клеток, индуцировала апоптоз и увеличивала остановку клеток в S-фазе. В ходе эксперимента было выявлено, что miR-30a-3p регулирует функцию клеток ГЦК посредством механизма, включающего снижение экспрессии виментина и MMP3 (металлопротеиназа-3) и восстановление экспрессии E-кадгерина (мембранный белок, участвует в онкогенезе, кодируется геном *CDH1*) [48]. В работе Tanigawa K. и соавт. было продемонстрировано, что экспрессия miR-30a-3p ингибирует пролиферацию клеток и вызывает остановку клеточного цикла и апоптоз в двух клеточных линиях мелкоклеточного рака легких [49].

По данным Chen T. и соавт., экспрессия miR-335-5p в плазме крови была снижена у пациентов с трижды негативным раком молочной железы по сравнению со здоровым контролем [50], в то время как повышенная экспрессия miR-335-5p приводила к ингибированию ускользания от иммунного ответа, а полное отсутствие miR-335-5p способствовало росту опухоли. В работах на клетках рака поджелудочной железы [51], аденокартинального рака [52] и колоректального рака [53] пониженная экспрессия miR-335-5p была ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом заболевания. И наоборот, повышение экспрессии miR-335-5p в основном приводило к снижению пролиферации и миграции опухолевых клеток [53–55]. МикроРНК miR-32-5p проявила себя как онкосупрессор при аденокарциноме поджелудочной железы [56] и как промотор онкогенеза в клетках плоскоклеточного рака полости рта [57].

В исследовании Makler A. и соавт. были отобраны четыре микроРНК: miR-93-5p, miR-339-3p, miR-425-5p и miR-425-3p, различно экспрессирующиеся в плазме кро-

ви пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы по сравнению с контролем, с целью создания панели для диагностики рака протоков поджелудочной железы. Панель из этих четырех микроРНК имела площадь под кривой 0,885 с чувствительностью 80% и специфичностью 94,7%, что сопоставимо со стандартной маркерной диагностикой CA19-9 [58]. Также повышенная экспрессия miR-425-3p, наряду с miR-584-5p, была обнаружена в плазме крови пациентов с колоректальным раком, и в целом эта микроРНК связана с неблагоприятным прогнозом при раках различных этиологий [59]. В то же время экспрессия miR-141-3p, miR-760, miR-501-3p также была различно изменена при колоректальном раке [60–62], раке поджелудочной железы [63, 64] и раке легкого [65–67]. Повышение экспрессии miR-141-3p способствовало пролиферации, миграции и инвазии клеток опухоли, в то время как miR-501-3p проявляла себя как потенциальный онкоген при колоректальном раке и раке протоков ПЖ и как онкосупрессор при мелкоклеточном раке легких. MiR-760 проявляла себя как онкосупрессор. Изменения экспрессии микроРНК miR-1976, miR-144-5p, miR-532-3p, miR-98-5p также в большинстве своем связаны со злокачественными новообразованиями, такими как рак яичника [68, 69], рак легкого [70–73], колоректальный рак [74–77], рак поджелудочной железы [78, 79].

МикроРНК miR-576-5p играет важную роль в развитии различных видов рака человека. Так, уровень экспрессии miR-576-5p в тканях папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) и клетках ПРЩЖ (TPC-1) был значительно повышен, что способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток TPC-1, а также индукции активации сигнального пути Akt/PKB (участвует в онкогенезе) [80]. В тканях аденокарциномы толстого кишечника была также выявлена усиленная экспрессия miR-576-5p, которая заметно способствовала пролиферации, миграции и инвазии клеток через регулятор роста нейронов 1 (NEGR1), который может являться основной терапевтической мишенью при аденокарциноме толстого кишечника [81]. Также повышенная экспрессия miR-576-5p была выявлена при раке эндометрия [82], где miR-576-5p способствовала пролиферации и метастазированию клеток рака эндометрия путем ингибирования экспрессии ZBTB4.

Все вышеуказанные микроРНК (табл. 9) были повышены в группе гМЭН-1 по сравнению с фМЭН-1 и контролем, что может быть, скорее всего, следствием протективного действия этих микроРНК в группе гМЭН-1 и большого количества злокачественных новообразований у этой группы пациентов.

В целом при сравнении гМЭН-1 и фМЭН-1 не выявлено различий в экспрессии miR-24, что могло бы натолкнуть на мысль о схожей посттранскрипционной регуляции и вовлеченности сигнальных путей, в которых участвует менин, однако различий по данной микроРНК не было выявлено и при сравнении обеих групп с контролем. Также отмечено количество одинаково различающихся микроРНК между группами гМЭН-1/фМЭН-1 и гМЭН-1/контролем (miR-25-5p, miR-576-5p, miR-532-3p, miR-30a-3p, miR-215-5p). Таким образом, пилотная работа показала различно экспрессирующиеся микроРНК в периферической крови, измеренные методом NGS, которые сильно отличаются у пациентов с мутацией

Таблица 9. Обзор полученных в рамках исследования микроРНК при других образованиях

МикроРНК	Ткани/клетки (экспрессия)	Потенциальная биологическая роль	Источник
miR-3613-5p	Cr ПЖ (↓)	Промотор канцерогенеза	[42]
			[43]
			[44]
	Cr легкого (↑)		[45]
miR-30a-3p	Светлоклеточный Cr почки (↑)	Онкосупрессор	[46]
	Cr МЖ (↑)		[47]
	ГЦК (↓)		[48]
miR-335-5p	Мелкоклеточный Cr легких (↓)	Онкосупрессор	[49]
	Трижды негативный Cr МЖ (↓)		[50]
	Cr ПЖ (↓)		[51]
	АКР (↓)		[52]
miR-32-5p	Колоректальный Cr (↓)	Онкосупрессор	[53]
	Cr МЖ (↓)		[54]
	Cr мочевого пузыря (↓)		[55]
	Cr ПЖ (↓)		[56]
miR-425-3p	Плоскоклеточный Cr полости рта (↑)	Промотор канцерогенеза	[57]
	Cr протоков ПЖ (↑)		[58]
miR-141-3p	Колоректальный Cr (↑)	Промотор канцерогенеза	[59]
	Cr легкого		[60]
miR-501-3p	Колоректальный Cr (↑)	Промотор канцерогенеза	[61]
	Cr протоков ПЖ (↑)		[62]
	Мелкоклеточный Cr легких (↓)		[63]
miR-760	Колоректальный Cr (↓)	Онкосупрессор	[64]
	Cr ПЖ (↓)		[65]
miR-1976	Немелкоклеточный Cr легких (↓)	Онкосупрессор	[66]
	Колоректальный Cr (↓)		[67]
	Cr ПЖ и печени (↑)		[68]
miR-144-5p	Немелкоклеточный Cr легких (↓)	Онкосупрессор	[69]
	Колоректальный Cr (↓)		[70]
miR-532-3p	Cr яичников	Онкосупрессор	[71]
	Немелкоклеточный Cr легких (↓)		[72]
	Колоректальный Cr (↓)		[73]
	Cr ПЖ (↓)		[74]
miR-98-5p	Cr яичников	Промотор канцерогенеза	[69]
	Немелкоклеточный Cr легких (↓)		[73]
	Колоректальный Cr		[75]
miR-576-5p	ПРЩЖ (↑)	Промотор канцерогенеза	[80]
	Cr толстого кишечника (↑)		[81]
	Cr эндометрия (↑)		[82]

**Примечание:** Cr — карцинома; ПЖ — поджелудочная железа; МЖ — молочная железа; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ПРЩЖ — папиллярный рак щитовидной железы; (↓) — сниженная экспрессия; (↑) — повышенная экспрессия.

в гене *MEN1*, но в меньшей степени в группах фенокопий и контроля, что, по всей видимости, отражает влияние именно мутации в гене на общий пул микроРНК.

#### Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются малый размер выборки, различия по возрасту (использован age-adjustment) и аденомам гипофиза с разным типом секреции в группах гМЭН-1 и фМЭН-1. В нашем исследовании также проводилась оценка микроРНК из периферической крови, и мы, скорее всего, не можем исключить, что некоторые изменения могут отражать специфические действия в других тканях. Однако, учитывая воздействие указанных патологий на весь организм, можно предположить, что полученные из периферической крови микроРНК, вероятно, могут отражать изменения, вызванные именно этими заболеваниями. По результатам представленного исследования установлена гипотеза о различиях в экспрессии циркулирующих микроРНК между представленными группами. Для подтверждения выявленных результатов необходимо провести валидизацию, расширив выборку пациентов с использованием метода RT-qPCR, а также включив пациентов с другим типом секреции АГ в группу фенокопий.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в нашей работе изучены различия в экспрессии циркулирующих микроРНК плазмы крови у пациен-

тов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1, его фенокопиями и контрольной группой методом высокопроизводительного секвенирования. Отобраны наиболее отличающиеся по экспрессии микроРНК среди групп для дальнейшей валидации результатов методом RT-qPCR (в группах генетически подтвержденного МЭН-1 против фенокопий синдрома — miR-3613-5p, miR-335-5p, miR-32-5p, miR-425-3p, miR-25-5p, miR-576-5p, miR-215-5p, miR-30a-3p, miR-141-3p, miR-760, miR-501-3p; против контроля — miR-1976, miR-144-5p, miR-532-3p, miR-375; а также в группах фенокопий синдрома МЭН-1 против контроля — miR-944, miR-191-5p, miR-98-5p). В целом полученные результаты, скорее всего, могут отражать взаимосвязь выявленных микроРНК и их генов-мишеней на транскрипционные факторы, молекулы сигнальных путей, клеточные циклы, дифференцировку клеток и гены-онкосупрессоры.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда №19-15-00398.

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- 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>
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Latest insights. *Endocr Rev.* 2021;42(2):133-170. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa031>
- Kooball KG, Boon H, Cranston T, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) 5'UTR deletion, in MEN1 family, decreases menin expression. *J Bone Miner Res.* 2021;36(1):100-109. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4156>
- 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>
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-823. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
- Marini F, Brandi ML. Role of miR-24 in multiple endocrine neoplasia type 1: A potential target for molecular therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7352. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22147352>
- Agarwal SK. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):T119-T134. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0199>
- Backman S, Bajic D, Crona J, Hellman P, et al. Whole genome sequencing of apparently mutation-negative MEN1 patients. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):35-45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0522>
- Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(2):4-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18508/endo5756>
- Coyle KM, Boudreau JE, Marcato P. Genetic mutations and epigenetic modifications: driving cancer and informing precision medicine. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-18. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9620870>
- Tan T, Shi P, Abbas MN, et al. Epigenetic modification regulates tumor progression and metastasis through EMT (Review). *Int J Oncol.* 2022;60(6):70. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5360>
- Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Pancreatic neuroendocrine neoplasms in multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4041. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084041>
- De Paoli-Iseppi R, Prentice L, Marthick JR, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical correlates of MEN1 gene methylation. *Pathology.* 2018;50(6):622-628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.05.006>
- Conemans EB, Lodewijk L, Moelans CB, et al. DNA methylation profiling in MEN1-related pancreatic neuroendocrine tumors reveals a potential epigenetic target for treatment. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):153-160. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0195>
- Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: An overview. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(6):2647-2693. doi: <https://doi.org/10.1159/000495956>
- Butz H. Circulating noncoding RNAs in pituitary neuroendocrine tumors—two sides of the same coin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5122. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23095122>
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:402. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- Anfossi S, Babayan A, Pantel K, Calin GA. Clinical utility of circulating non-coding RNAs — an update. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(9):541-563. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0035-x>
- Fritz J V., Heintz-Buschart A, Ghosal A, et al. Sources and functions of extracellular small RNAs in human circulation. *Annu Rev Nutr.* 2016;36(1):301-336. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050711>

20. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):467-477. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.76>
21. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Лапшина А.М., и др. Морфологические характеристики аденом гипофиза в рамках фенокопий синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 50-58. [Trukhina DA, Mamedova EO, Lapshina AM, et al. Morphological characteristics of pituitary adenomas in the phenocopy of multiple endocrine neoplasia type 1. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):50-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12815>
22. Chang L, Xia J. MicroRNA regulatory network analysis using miRNet 2.0. *Annual Review of Nutrition*. 2023;36(1):185-204. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2815-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2815-7_14)
23. Kooblall KG, Stokes VJ, Shariq OA, et al. MiR-3156-5p is downregulated in serum of MEN1 patients and regulates expression of MORF4L2. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(10):557-568. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0045>
24. Luzi E, Marini F, Giusti F, et al. The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the «Knudson's second hit». *PLoS One*. 2012;7(6):e39767. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039767>
25. Luzi E, Ciuffi S, Marini F, et al. Analysis of differentially expressed microRNAs in MEN1 parathyroid adenomas. *Am J Transl Res*. 2017;9(4):1743-1753.
26. Hwang S, Jeong JJ, Kim SH, et al. Differential expression of miRNA199b-5p as a novel biomarker for sporadic and hereditary parathyroid tumors. *Sci Rep*. 2018;8(1):12016. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30484-9>
27. Xu L, Ni N, Gao H, Hu P. MicroRNA-1301-3p promotes the progression of non-small cell lung cancer by targeting Thy-1 and predicts poor prognosis of patients. *Oncol Lett*. 2021;21(4):327. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12589>
28. Luzi E, Pandolfini L, Ciuffi S, et al. MicroRNAs regulatory networks governing the epigenetic landscape of MEN1 gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor: A case report. *Clin Transl Med*. 2021;11(4):e351. doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.351>
29. Lutsenko A, Belaya Z, Nikitin A, et al. Circulating plasma MicroRNA in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):500-511. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab695>
30. Khan IA, Rashid S, Singh N, et al. Panel of serum miRNAs as potential non-invasive biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):2824. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82266-5>
31. Zhang Y, Huang F, Xu N, et al. Overexpression of serum extracellular vesicle microRNA-215-5p is associated with early tumor recurrence and poor prognosis of gastric cancer. *Clinics*. 2021;76(12):e2081. doi: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2081>
32. Monterde-Cruz L, Ramírez-Salazar EG, Rico-Martínez G, et al. Circulating miR-215-5p and miR-642a-5p as potential biomarker for diagnosis of osteosarcoma in Mexican population. *Hum Cell*. 2018;31(4):292-299. doi: <https://doi.org/10.1007/s13577-018-0214-1>
33. Li M, Zou X, Xia T, et al. A five-miRNA panel in plasma was identified for breast cancer diagnosis. *Cancer Med*. 2019;8(16):7006-7017. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2572>
34. Machackova T, Vychytilova-Faltejskova P, Souckova K, et al. MiR-215-5p Reduces liver metastasis in an experimental model of colorectal cancer through regulation of ECM-receptor interactions and focal adhesion. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3518. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12123518>
35. Kim C, Jeong DE, Heo S, et al. Reduced expression of the RNA-binding protein HuD in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with low p27<sup>Kip1</sup> levels and poor prognosis. *J Pathol*. 2018;246(2):231-243. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5135>
36. He Z, Chen L, Hu X, et al. Next-generation sequencing of microRNAs reveals a unique expression pattern in different types of pituitary adenomas. *Endocr J*. 2019;66(8):709-722. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0487>
37. Müssnich P, Raverot G, Jaffrain-Rea ML, et al. Downregulation of miR-410 targeting the cyclin B1 gene plays a role in pituitary gonadotroph tumors. *Cell Cycle*. 2015;14(16):2590-2597. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1064207>
38. Belaya Z, Khandavaeva P, Nonn L, et al. Circulating plasma microRNA to differentiate Cushing's disease from ectopic ACTH syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:331. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00331>
39. Малыгина А.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., и др. Экспрессии микроРНК в плазме крови, оттекающей от гипофиза, у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 18-30. [Malygina AA, Belaya ZE, Nikitin AG, et al. Differences in plasma miRNA levels in inferior petrosal sinus samples of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):18-30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12817>
40. Mao D, Jie Y, Lv Y. LncRNA SNHG6 induces epithelial-mesenchymal transition of pituitary adenoma via suppressing MiR-944. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;37(4):246-255. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3587>
41. Valassi E, García-Giralt N, Malouf J, et al. Circulating miR-103a-3p and miR-660-5p are associated with bone parameters in patients with controlled acromegaly. *Endocr Connect*. 2019;8(1):39-49. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0482>
42. Ma J, Sun S, Song C, et al. Screening potential microRNAs associated with pancreatic cancer: Data mining based on RNA sequencing and microarrays. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2705-2715. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8991>
43. Bai X, Lu D, Lin Y, Lv Y, He L. A seven-miRNA expression-based prognostic signature and its corresponding potential competing endogenous RNA network in early pancreatic cancer. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1601-1608. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7728>
44. Cao R, Wang K, Long M, et al. miR-3613-5p enhances the metastasis of pancreatic cancer by targeting CDK6. *Cell Cycle*. 2020;19(22):3086-3095. doi: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831254>
45. He T, Shen H, Wang S, et al. MicroRNA-3613-5p promotes lung adenocarcinoma cell proliferation through a RELA and AKT/MAPK positive feedback loop. *Mol Ther - Nucleic Acids*. 2020;22(2):572-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.09.024>
46. Qin S, Shi X, Wang C, Jin P, Ma F. Transcription factor and miRNA interplays can manifest the survival of ccRCC patients. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1668. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11111668>
47. Luo L, Zhang X, Rousuli Y, Aini A. Exosome-mediated transfer of miR-3613-5p enhances doxorubicin resistance by suppression of PTEN expression in breast cancer cells. *J Oncol*. 2022;2022:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9494910>
48. Wang W, Lin H, Zhou L, et al. MicroRNA-30a-3p inhibits tumor proliferation, invasiveness and metastasis and is downregulated in hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(11):1586-1594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.11.008>
49. Tanigawa K, Misono S, Mizuno K, et al. MicroRNA signature of small-cell lung cancer after treatment failure: impact on oncogenic targets by miR-30a-3p control. *Mol Oncol*. 2023;17(2):328-343. doi: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13339>
50. Chen T, Dong Y, Wu X. Plasma exosomal miR-335-5p serves as a diagnostic indicator and inhibits immune escape in triple-negative breast cancer. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2022;38(4):347-356.
51. Hu Z, Song F, Hu Y, Liao T. Systematic analysis of the expression and prognostic significance of P4HA1 in pancreatic cancer and construction of a lncRNA-miRNA-P4HA1 regulatory axis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1-30. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8877334>
52. Subramanian C, McCallister R, Cohen MS. Multi-genomic analysis of 260 adrenocortical cancer patient tumors identifies novel network BIRC5-hsa-miR-335-5p-PAX8-AS1 strongly associated with poor survival. *Surgery*. 2023;173(1):43-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.08.025>
53. Zhang D, Yang N. MiR-335-5p inhibits cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer through downregulating LDHB. *J BUON*. 2019;24(3):1128-1136.
54. Jia Q, Ye L, Xu S, et al. Circular RNA 0007255 regulates the progression of breast cancer through miR-335-5p/SIX2 axis. *Thorac Cancer*. 2020;11(3):619-630. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13306>
55. Wang C, Jiang H. Long non-coding RNA PCAT19 regulates the malignant progression of bladder cancer through the miR-335-5p/IER2 axis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2022;32(8):81-94. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022043175>
56. Yuan P, Tang C, Chen B, et al. MiR325p suppresses the proliferation and migration of pancreatic adenocarcinoma cells by targeting TLDC1. *Mol Med Rep*. 2021;24(5):752. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12392>

57. Qin SY, Li B, Chen M, et al. MiR-32-5p promoted epithelial-to-mesenchymal transition of oral squamous cell carcinoma cells via regulating the KLF2/CXCR4 pathway. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(2):120-128. doi: <https://doi.org/10.1002/kjm2.12450>
58. Makler A, Asghar W. Exosomal miRNA biomarker panel for pancreatic ductal adenocarcinoma detection in patient plasma: A pilot study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5081. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24065081>
59. Gasparello J, Papi C, Zurlo M, et al. MicroRNAs miR-584-5p and miR-425-3p are up-regulated in plasma of colorectal cancer (CRC) patients: Targeting with inhibitor peptide nucleic acids is associated with induction of apoptosis in colon cancer cell lines. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):128. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15010128>
60. Meltzer S, Bjørneth T, Lyckander LG, et al. Circulating exosomal miR-141-3p and miR-375 in metastatic progression of rectal cancer [published correction appears in *Transl Oncol*. 2020;13(1):122-124]. *Transl Oncol*. 2019;12(8):1038-1044. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2019.04.014>
61. Cao L, Liu Y, Wang D, et al. MiR-760 suppresses human colorectal cancer growth by targeting BATF3/AP-1/cyclinD1 signaling. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0757-8>
62. Wu F, Xing T, Gao X, Liu F. MiR5013p promotes colorectal cancer progression via activation of Wnt/ $\beta$ catenin signaling. *Int J Oncol*. 2019;55(3):671-683. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4852>
63. Yang D, Hu Z, Xu J, et al. MiR-760 enhances sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine through modulating Integrin  $\beta$ 1. *Biosci Rep*. 2019;39(11):BSR20192358. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20192358>
64. Yin Z, Ma T, Huang B, et al. Macrophage-derived exosomal microRNA-501-3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGFBR3-mediated TGF- $\beta$  signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1313-x>
65. Wang Y, Ren F, Sun D, et al. CircKEAP1 suppresses the progression of lung adenocarcinoma via the miR-141-3p/KEAP1/NRF2 axis. *Front Oncol*. 2021;(11):672586. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672586>
66. Wang W, He B. WITHDRAWN: MiR-760 inhibits the progression of non-small cell lung cancer through blocking ROS1/Ras/Raf/MEK/ERK pathway. *Biosci Rep*. 2020;11. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20182483>
67. Lu J, Zhou L, Wu B, et al. MiR-501-3p functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by downregulating RAP1A. *Exp Cell Res*. 2020;387(1):111752. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111752>
68. Tuo X, Zhou Y, Yang X, et al. MiR-532-3p suppresses proliferation and invasion of ovarian cancer cells via GPNMB/HIF-1 $\alpha$ /HK2 axis. *Pathol - Res Pract*. 2022;237:154032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154032>
69. Wang Y, Bao W, Liu Y, et al. MiR-98-5p contributes to cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by suppressing miR-152 biogenesis via targeting Dicer1. *Cell Death Dis*. 2018;9(5):447. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0390-7>
70. Jiang W, Zheng L, Yan Q, et al. MiR-532-3p inhibits metastasis and proliferation of non-small cell lung cancer by targeting FOXP3. *J BUON*. 2019;24(6):2287-2293.
71. Chen G, Hu J, Huang Z, et al. MicroRNA-1976 functions as a tumor suppressor and serves as a prognostic indicator in non-small cell lung cancer by directly targeting PLCE1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;473(4):1144-1151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.030>
72. Song L, Peng L, Hua S, et al. MiR-144-5p enhances the radiosensitivity of non-small-cell lung cancer cells via targeting ATF2. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-10. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5109497>
73. Wu F, Mo Q, Wan X, Dan J, Hu H. NEAT1/hsa-mir-98-5p/MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer development. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):2836-2846. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.26442>
74. Gao Z, Jiang J, Hou L, Zhang B. Dysregulation of MiR-144-5p/RNF187 axis contributes to the progression of colorectal cancer. *J Transl Int Med*. 2022;10(1):65-75. doi: <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0043>
75. Kenneth MJ, Shishir TA, Haque FKM. In silico analysis reveals mir-98-5p as a potential inhibitor of tumor cell proliferation and metastasis in colorectal cancer by targeting the fzd3 receptor of the Wnt signaling pathway. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023;21(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00532-7>
76. Zhou D, Liao Z, Chen X, et al. LncRNA MHENCR predicts poor outcomes in patients with colorectal carcinoma and modulates tumorigenesis by impairing MiR-532-3p. *Tohoku J Exp Med*. 2022;259(1):77-84. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.2022.J089>
77. Sahu SS, Dey S, Nabinger SC, et al. The role and therapeutic potential of mirnas in colorectal liver metastasis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15803. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52225-2>
78. Lee TY, Tseng CJ, Wang JW, et al. Anti-microRNA-1976 as a novel approach to enhance chemosensitivity in XAF1<sup>+</sup> pancreatic and liver cancer. *Biomedicines*. 2023;11(4):1136. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041136>
79. Wang K, Gong D, Qiao X, Zheng J. MiR-532-3p inhibited the methylation of SOCS2 to suppress the progression of PC by targeting DNMT3A. *Life Sci Alliance*. 2023;6(5):e202201703. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202201703>
80. Hai R, Zhou Y, Li F, et al. MiR-576-5p promotes the proliferation of papillary thyroid carcinoma through the MAPK4-AKT pathway. *Int J Anal Chem*. 2022;2022:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1428411>
81. Jin L, Li X, Zhao Y, et al. MiR-576-5p facilitates aggressive cell behaviors in colon adenocarcinoma via targeting NEGR1. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2022;32(7):25-33. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2022043160>
82. Chen C, Zhang Q, Kong B. MiRNA-576-5p promotes endometrial cancer cell growth and metastasis by targeting ZBTB4. *Clin Transl Oncol*. 2023;25(3):706-720. doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02976-8>

Рукопись получена: 29.08.2023. Одобрена к публикации: 22.11.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Трухина Диана Аршалуйсовна [Diana A. Trukhina, MD]**; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1359-8297>; SPIN-код: 5618-8971; e-mail: diadavtyan@gmail.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

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

**Кошкин Филипп Александрович, к.б.н. [Philipp A. Koshkin, PhD]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-9277>; SPIN-код: 5627-2121; e-mail: philipkoshkin@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

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

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Никитин А.Г., Кошкин Ф.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Различия в экспрессии микроРНК в плазме крови у пациентов с генетически подтвержденным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа и их фенокопиями // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 70-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13357>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Trukhina DA, Mamedova EO, Nikitin AG, Koshkin PA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Plasma miRNA expression in patients with genetically confirmed multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and its phenocopies. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):70-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13357>

## ЭВОЛЮЦИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

© Д.В. Куркин<sup>1</sup>, Д.А. Бакулин<sup>2</sup>, А.И. Робертус<sup>1,3</sup>, Ю.А. Колосов<sup>1</sup>, И.С. Крысанов<sup>1</sup>, Е.И. Морковин<sup>1</sup>, А.В. Стрыгин<sup>2</sup>, Ю.В. Горбунова<sup>1</sup>, И.Е. Макаренко<sup>4</sup>, Р.В. Драй<sup>4</sup>, Е.В. Макарова<sup>1,5\*</sup>, Е.В. Павлова<sup>1</sup>, Р.А. Кудрин<sup>2</sup>, О.В. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>4</sup>ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Университет Сантьяго де Компостела, Сантьяго де Компостела, Испания

В 2021 г. исполнилось 100 лет со дня открытия инсулина — события, навсегда изменившего жизнь людей с сахарным диабетом. Сегодня пациенты во всем мире ежедневно сталкиваются с чудом инсулинотерапии. Болезнь, от которой в 1920 г. дети и подростки умирали в течение 2 лет, превратилась в болезнь, которую можно контролировать и прожить с ней долгую продуктивную жизнь. За прошедший век великое открытие Бантинга, Беста и Коллипа навсегда изменило мир и спасло миллионы жизней. Данный обзор посвящен истории создания инсулина и его дальнейшего усовершенствования: от момента открытия до наших дней. Рассматриваются различные поколения инсулина: от животных до современных ультракоротких и базальных аналогов. Завершается статья кратким обзором современных направлений развития новых способов доставки и разработки новых молекул инсулина. За последнее столетие инсулинотерапия шагнула далеко вперед, что существенно улучшило качество жизни наших пациентов. Но исследования активно продолжаются, в том числе в области альтернативных способов доставки инсулина, которые являются более удобными для пациента, а также в области разработок «умных» молекул, которые будут обладать глюкозозависимым действием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инсулин; открытие; сахарный диабет.

## EVOLUTION OF INSULIN THERAPY: PAST, PRESENT, FUTURE

© Denis V. Kurkin<sup>1</sup>, Dmitry A. Bakulin<sup>2</sup>, Aleksandra I. Robertus<sup>1,3</sup>, Yurii A. Kolosov<sup>1</sup>, Ivan S. Krysanov<sup>1</sup>, Evgeny I. Morkovin<sup>1</sup>, Andrei V. Strygin<sup>1</sup>, Julia V. Gorbunova<sup>1</sup>, Igor E. Makarenko<sup>4</sup>, Roman V. Drai<sup>4</sup>, Ekaterina V. Makarova<sup>1,5\*</sup>, Elizaveta V. Pavlova<sup>1</sup>, Rodion A. Kudrin, Olga V. Ivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Pharm-Holding, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

2021 marks the 100th anniversary of the discovery of insulin, an event that forever changed the lives of people with diabetes mellitus. At present patients around the world experience the miracle of insulin therapy every day. A disease that used to kill children and teenagers in 2 years in 1920 has become a disease that can be controlled with a possibility to lead a long productive life. Over the past century, the great discovery of Banting, Best and Collip has forever changed the world and saved millions of lives. This review is devoted to the history of the development of insulin and its further improvement: from the moment of discovery to the present days. Various generations of insulin are considered: from animals to modern ultra-short and basal analogues. The article ends with a brief review of current trends in the development of new delivery methods and the development of new insulin molecules. Over the past century, insulin therapy has come a long way, which has significantly improved the quality of life of our patients. But research is actively continuing, including in the field of alternative methods of insulin delivery, which are more convenient for the patient, as well as in the development of «smart» molecules that will have a glucose-dependent effect.

**KEYWORDS:** Insulin; opening; diabetes; insulin therapy.

### ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ, ИЗМЕНИВШЕЕ МИР

В течение многих столетий развитие сахарного диабета (СД) приводило к значительному сокращению продолжительности жизни, а иногда и скорой мучительной смерти больного. Именно поэтому после открытия взаимосвязи между поджелудочной железой и повышением

уровня глюкозы в крови многие ученые в начале XX в. предпринимали попытки лечения диабета экстрактами поджелудочной железы.

Необходимо отметить, что большое значение для выяснения роли поджелудочной железы в происхождении СД имели работы нашего соотечественника Леонида Васильевича Соболева, который в 1901 г. в своей

диссертации опубликовал результаты экспериментальных исследований, подтверждающих роль островков Лангерганса в регуляции углеводного обмена [1].

В 1915 г. американский исследователь Исраэль Кляйнер обнаружил, что вытяжки из поджелудочной железы снижают уровень глюкозы у собак с удаленной поджелудочной железой, но не смог продолжить эту работу, поскольку в 1919 г. перешел в другой университет, где не было соответствующих условий для содержания лабораторных животных.

В 1916 г. румынский физиолог Николай Паулеско открыл, что вытяжка из поджелудочной железы снижает уровень глюкозы у собак после панкреатомии. Ученый смог возобновить работу только после окончания Первой мировой войны и в 1923 г. опубликовал сообщение, что инъекция произведенного им экстракта 24 марта 1922 г. снизила уровень глюкозы у пациента с диабетом.

Фредерик Бантинг не знал об этих открытиях, когда в 1920 г. начал свои поиски вещества, которое вскоре назовут инсулином. После окончания медицинского факультета Университета Торонто в 1917 г., службы в армии в качестве врача в канадской армии во время Первой мировой войны, а затем обучения на хирурга-ортопеда в детской больнице в Торонто в 1919 г. Бантинг открыл практику в Лондоне, Онтарио.

В 1920 г. Бантинг смог встретиться с профессором Дж. Дж. Маклеодом, который возглавлял кафедру физиологии в Университете Торонто и считался в то время очень авторитетным специалистом по углеводному обмену. Во время их встречи Бантинг предложил реализовать свои идеи о перевязке протока поджелудочной железы в лаборатории Маклеода. Несмотря на скептицизм, Маклеод принял это предложение, и в мае 1921 г. Бантинг и Маклеод начали эти эксперименты. Поскольку им нужна была помощь в измерении уровня глюкозы, они наняли Чарльза Беста, выпускника четвертого курса факультета физиологии и биохимии.

Экспериментальная работа продолжалась в течение всего лета 1921 г., и в ноябре в Журнал лабораторной и клинической медицины (*Journal of Laboratories and Clinical Medicine*) были представлены результаты наблюдения за собаками, которым успешно проводили терапию вытяжкой из поджелудочной железы. В середине ноября Бантинг выдвинул гипотезу о том, что, возможно, проще приготовить экстракт из поджелудочной железы плода телят до того, как в ней разовьются экзокринные клетки поджелудочной железы.

Бантинг и Бест извлекли и обработали несколько эмбриональных поджелудочных желез телят с бойни и успешно протестировали их экстракт на собаке с диабетом. Обнаружив, что их экстракт растворим в спирте и может быть выделен из легкодоступной поджелудочной железы взрослого крупного рогатого скота, они начали многодневное исследование с участием собаки с диабетом, известной как Марджори. Она прожила 70 дней.

В то же время испытания нового вещества на людях постоянно откладывались из-за постоянных проблем с очисткой препарата, которые смог решить Джеймс Коллип, профессор биохимии в Университете Альберта в Эдмонтоне, который по счастливой случайности находился в Торонто в творческом отпуске. Когда очищенный

Коллипом препарат (носивший название сыворотки Маклеода) ввели Леонарду Томпсону, 13-летнему мальчику, уже к тому времени 2 года страдавшему СД 2 типа (СД2), глюкозурия и кетонурия полностью исчезли на 2 дня.

После первого успешного применения препарата работа исследователей получила широкую поддержку. Лаборатории Коннаутского университета в Торонто согласились на крупномасштабное производство экстракта поджелудочной железы и его дальнейшую оценку для клинического использования. В марте 1922 г. в журнале Канадской медицинской ассоциации уже был опубликован документ, описывающий первых 7 пациентов, успешно пролеченных экстрактом поджелудочной железы.

Инсулином новый препарат впервые назвал Маклеод, выступая 3 мая 1922 г. на конференции в Вашингтоне. В последующем Бантинг, Бест и Коллип передали патентные права на инсулин Университету Торонто за символический 1 доллар, после чего последовало создание комитета для управления патентами на инсулин, лицензирования производителей в Северной Америке и упрощения его производства в других странах.

Открытие Бантинга, Беста и Коллипа привлекло внимание Джорджа Клоуза — первого директора по исследованиям в компании Eli Lilly and Company (США).

Инсулин Бантинга и Беста имел продолжительность действия около 6 ч с высокой вариабельностью эффекта, его применение сопровождалось выраженными гипогликемическими состояниями. Ученые стали разрабатывать способы получения более чистых препаратов инсулина.

К началу 1923 г. компания Lilly уже производила инсулин на постоянной основе, однако колебания в эффективности достигали 25% от партии к партии.

Более стабильный инсулин был получен главным химиком компании Lilly Джорджем Уолденом, который в декабре 1922 г. разработал метод изоэлектрического осаждения, который обеспечивал в десятки раз большую стабильность и чистоту субстанции.

В мае 1922 г., когда стало очевидно, что Connaught Labs не хватает технологий и мощностей для производства количества инсулина, достаточного для удовлетворения быстро растущего спроса на терапию, Клоуз подписал соглашение с Университетом Торонто, которое позволило Connaught Labs и Lilly сотрудничать в разработке методов крупномасштабного производства. Это позволило Connaught Labs поставлять весь инсулин, необходимый для нужд Канады, а Eli Lilly — стать первой компанией, производящей инсулин для США.

В 1922 г. датский физиолог и лауреат Нобелевской премии по физиологии Август Крог путешествовал по США в сопровождении своей жены Мари, у которой недавно был диагностирован диабет. Узнав об открытии, Мари убедила своего мужа связаться с Маклеодом и предложить добавить посещение Торонто к их маршруту. Во время своего визита Крог познакомился с Бантингом и посетил заводы по производству инсулина, а затем получил права на производство инсулина в Дании. Эта инициатива привела к созданию Nordisk Pharmaceuticals. Именно профессор Крог поспособствовал выдвижению работы Бантинга и Маклауда на Нобелевскую премию по физиологии и медицине, которая была присуждена 25 октября 1923 г. [2].

Впоследствии с помощью ряда исследований была выяснена биохимия инсулина и его рецептора. Стало известно, что инсулин представляет собой гетеродимерный пептид, состоящий из двух цепей — А (21 аминокислота) и В (30 аминокислот), которые появляются в гексамере, стабилизированном двумя  $Zn^{2+}$ . Две цепи соединяются вместе посредством двух межпептидных дисульфидных связей (CysB7 с CysA7 и CysB19 с CysA20) и внутривитрипептидной дисульфидной связи (CysA6 с CysA11) [3].

В 1949 г. Сазерленд и соавт. выделили из поджелудочной железы пептид, который был назван глюкагоном, и тогда же стало известно, что это вещество выра-

батывается также в островках поджелудочной железы, но другим типом клеток ( $\alpha$ -клетками) после расщепления пре-проглюкагона до глюкагона под влиянием главным образом проконвертазы-2 (PC2). Позже стало известно также о  $\delta$ -клетках, секретирующих соматостатин, и  $\gamma$ -клетках, вырабатывающих панкреатический полипептид. Паракринные взаимодействия играют важную роль в регуляции секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками. И инсулин, и соматостатин высвобождаются в условиях гипергликемии, и эти гормоны способны ингибировать секрецию глюкагона.

На рисунке 1 представлено взаимодействие между тремя основными типами островковых клеток.

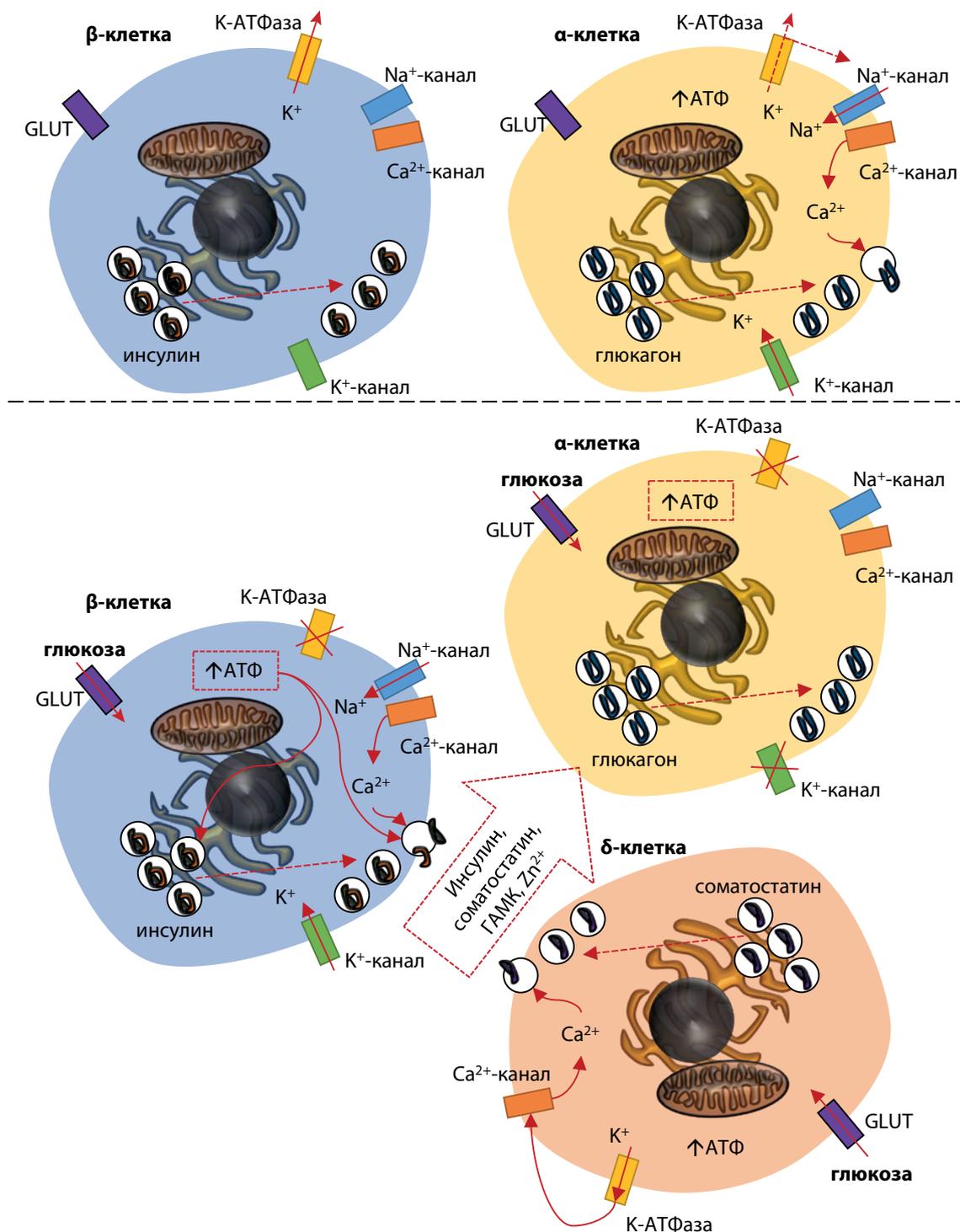


Рисунок 1. Паракринные взаимодействия  $\beta$ -,  $\alpha$ - и  $\delta$ -клеток островков поджелудочной железы.

## ЭРА ЖИВОТНЫХ ИНСУЛИНОВ: СТАНДАРТИЗАЦИЯ, ОЧИСТКА И ПРОТАМИН РЫБ

Вскоре после того, как новость об открытии инсулина распространилась по всему миру, возникла острая необходимость в расширении масштабов его производства. В дальнейшем Джордж Уолден (Eli Lilly and Co) существенно улучшил чистоту и стабильность инсулина; стандартизация достигалась изоэлектрическим осаждением и перекристаллизацией [4].

Стандартизация активности разных партий достигалась внедрением биологических анализов оценки сахароснижающего действия, в результате чего на каждом флаконе инсулина было указано количество содержащихся в нем сахароснижающих единиц. Мировое сообщество приняло определение международной единицы инсулина, данное Университетом Торонто, основанное на степени снижения уровня глюкозы, достигаемой у стандартного 2-килограммового голодного кролика (1 ЕД должна снизить глюкозу крови у животного на 2,5 ммоль/л). Дозирование инсулина и в настоящее время осуществляется по международным единицам (1 ЕД эквивалентна 34,7 мкг чистого кристаллизованного человеческого инсулина). Концентрации инсулина в различных препаратах менялись на протяжении многих лет, но согласованные усилия во всем мире привели к принятию стандартов для повышения безопасности его применения.

К 1930 г. Инсулин Лео (торговое наименование) был доступен в 28 странах.

При поддержке комитета по инсулину Университета Торонто методы выделения и очистки инсулина из поджелудочной железы телят, а затем свиней быстро распространились по всему миру. Среди производителей были Connaught Laboratories в Канаде, Eli Lilly и другие фармацевтические компании в США, Nordisk, а затем Novo в Скандинавии, Совет медицинских исследований в Великобритании, Hoechst в Германии.

Изначально продолжительность действия обычного инсулина (также известного как «растворимый», или инсулин «Торонто») составляла всего 4–6 ч, поэтому его вводили несколько раз в день.

Разработка в Канаде в 1936 г. протамин-цинкового инсулина положила начало эре базальной инсулинотерапии [5]. Хагедорну и Дженсену удалось скомбинировать инсулин с протамином рыб, который, кристаллизуясь с гексамерами инсулина, задерживает высвобождение его активных мономеров в кровоток. В том же году Скотт и Фишер предложили добавить цинк к инсулину для создания протамин-цинково-инсулинового комплекса.

Только в 1946 г. был внедрен нейтральный протаминный инсулин Хагедорна (НПХ) с длительностью действия до 4–12 ч. Он обеспечивал более стабильные профили глюкозы и мог применяться в сочетании с инсулином короткого действия. Попытки создать инсулины более длительного действия, такие как суспензии инсулина ленте (семиленте, ленте и ультраленте), в 1950-х годах не были успешны [6].

Первый инсулин НПХ был произведен и продан компанией Nordisk в 1950 г. Продолжительность действия была выше, но источником его получения оставались животные: коровы или свиньи, а протамин производили из спермы лосося, поэтому их применение часто сопровождало реакции гиперчувствительности. Иммуногенность инсулина вызывала образование антител и местные реакции, часто осложнявшиеся липоатрофией. В 1973 г. начали производить высокоочищенные инсулины (монокомпонентные). В процессе разработки высокоочищенных инсулинов концентрацию проинсулина (основного иммуногенного агента) удалось снизить более чем в 50 000 раз, это позволило минимизировать развитие антител к инсулину, что привело к пролонгации его активности и, соответственно, к повышению общей эффективности его применения.

Основные вехи истории создания и усовершенствования препаратов инсулина представлены на рисунке 2.

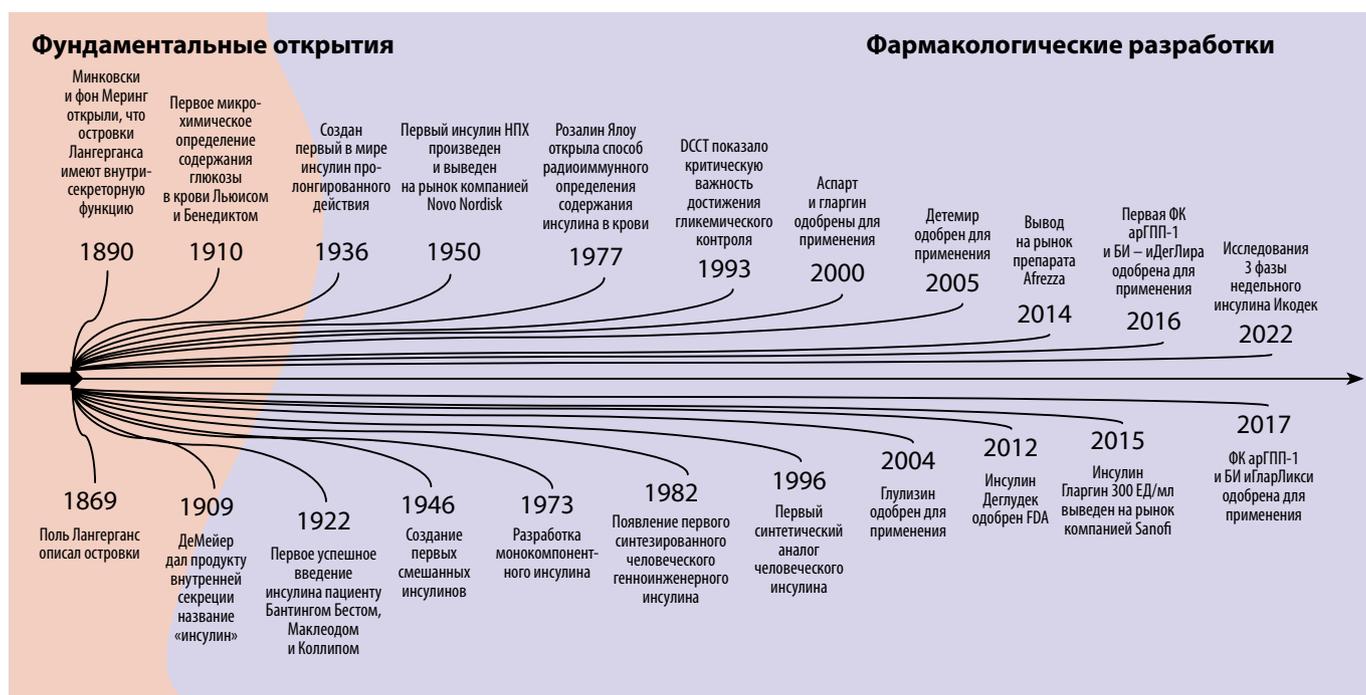


Рисунок 2. Эволюция инсулинотерапии: от Лангерганса до наших дней [38].

## ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ИНСУЛИНЫ: СОЛО КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ

Молекулярную структуру инсулина расшифровывали постепенно, и в 1955 г. его аминокислотная последовательность была описана Ф. Сэнгером, а в 1967 г. Р. Шанс определил структуру проинсулина. Трехмерную структуру инсулина двумя годами позже описал D. Crowfoot-Hodgkin.

Исследования инсулина привели к установлению нескольких ключевых фактов — инсулин существует в виде мономеров и димеров с естественной тенденцией к агрегации в гексамеры, определено точное положение трех дисульфидных связей в структуре проинсулина (и положение двух связей в обработанном инсулине), установлены N- и C-концевые участки цепи A, гидрофобные остатки B-цепи в совокупности, это позволило не только к лучше понимать физиологию и фармакологию, но и значительно приблизило зарю генной инженерии и синтез человеческого инсулина.

Спустя полвека после открытия в 1978 г. методами генной инженерии по технологии рекомбинантной ДНК в *E. coli*, которая была создана двумя годами ранее для производства соматостатина, был произведен первый человеческий полусинтетический инсулин.

Дэвид Гёддель и его коллеги из Genentech синтезировали первую рекомбинантную ДНК (рДНК) человеческого инсулина объединением цепей A- и B-инсулина посредством экспрессии генов в *E. coli*.

Рекомбинантный человеческий инсулин был выпущен на рынок в 1983 г. компанией Eli Lilly and Company под названием Humulin. За ними последовали и другие производители (Novo Nordisk и Hoechst).

Рекомбинантный человеческий инсулин был полностью гомологичен гормону человека, имел низкий риск иммунного ответа, а также был значительно дешевле в производстве.

Чтобы воспроизвести физиологическую прандиальную секрецию инсулина, идеальный инсулин должен быстро всасываться в кровоток из подкожно-жировой клетчатки.

Первоначально производившиеся в виде очень разбавленных растворов, содержащих 10 международных единиц на 100 миллилитров (или 10 ЕД/мл), коммерческие препараты инсулина стали более концентрированными к концу 1970-х годов — концентрация инсулина выросла с 20 до 40 ЕД/мл, а затем и до 100 ЕД/мл. Осознание того, что людям с тяжелой резистентностью к инсулину необходимо вводить очень большие объемы препаратов, способствовало разработке ультраконцентрированных форм инсулина.

Концентрирование человеческого инсулина обычно приводит к пролонгации его действия. Поэтому введение одинакового количества международных единиц одного и того же препарата разной концентрации вызывает неодинаковые по выраженности фармакодинамические и, соответственно, клинические эффекты. Так, ультраконцентрированный человеческий инсулин (например, обычный человеческий инсулин 500 ЕД/мл) имеет фармакокинетический профиль, промежуточный между профилями 100 ЕД/мл и НПХ.

Существенные изменения претерпели и инструменты для введения инсулина: от больших многоразовых стеклянных шприцев и игл, которые было необходимо стерилизовать перед использованием, к одноразовым пластиковым шприцам, шприцам-ручкам, инфузионным системам и практически безболезненным инъекциям.

Несмотря на то что производство инсулинов НПХ было первой и достаточно успешной попыткой увеличить продолжительность действия, сегодня инсулиновые препараты данной группы значительно уступают современным синтетическим аналогам по показателям вариабельности гликемии. Кроме того, фармакокинетический профиль инсулинов НПХ зависит от вводимой дозы, что обуславливает риск гипо- или гипергликемии.

Основной целью разработки аналогов инсулина является преодоление вышеописанных проблем. Аналоги инсулина получают путем изменения аминокислотной последовательности для достижения следующих целей: модификация фармакокинетики, имитация физиологической секреции инсулина, управление гликемией натощак и после приема пищи, минимизация риска гипогликемии.

## СОВРЕМЕННЫЕ АНАЛОГИ ИНСУЛИНА: СВЕТЛОЕ НАСТОЯЩЕЕ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

### Быстродействующие аналоги инсулина

#### Инсулин лизпро

Первый быстродействующий аналог инсулина — инсулин лизпро был разработан в 1996 г. Ричардом Ди Марчи и его исследовательской группой в лабораториях Lilly. Ученые заметили, что инсулиноподобный фактор роста-1 структурно подобен инсулину, образует гексамеры с меньшей силой сцепления, что позволяет более быстро диссоциировать на мономеры. Они установили, что это связано с разницей в аминокислотной последовательности в C-концевых положениях 28 и 29 B-цепи между IGF-1 (Lys-Pro) и инсулином (Pro-Lys). Затем оказалось, что «простая» инверсия двух аминокислот обеспечила более быструю диссоциацию гексамеров инсулина после подкожной инъекции с более быстрым всасыванием в кровоток и меньшей продолжительностью действия. В клинических исследованиях было показано, что инсулин лизпро снижает постпрандиальную гликемию лучше, чем человеческий инсулин [7]. Лизпро начинает действовать приблизительно через 15 минут после подкожной инъекции и достигает максимальной концентрации в сыворотке ( $C_{max}$ ) через 30–60 минут. Продолжительность действия инсулина лизпро составляет 3–4 ч. Абсолютная биодоступность препарата может достигать 77% при дозах от 0,1 до 0,2 ЕД/кг. По эффективности снижения уровня гликемии инсулин лизпро эквивалентен человеческому инсулину.

Сравнительно недавно была выпущена модификация первого аналога инсулина — инсулин лизпро с ультрабыстрым действием. Ультрабыстродействующий лизпро содержит дополнительный цитрат для увеличения всасывания за счет повышения местной проницаемости сосудов и трепростинил для усиления локальной вазодилатации [8].

В исследованиях ультрабыстрый лизпро показал достижение концентрации половины максимальной дозы через 10,8 минут после инъекции, что на 6 минут быстрее, чем ультрабыстрый инсулин аспарт, и вызвал большее снижение постпрандиальной гликемии, чем у ультрабыстрого инсулина аспарт [9].

Увеличение концентрации ультрабыстрого инсулина лизпро до 200 Ед/мл не изменяет его фармакокинетический и фармакодинамический профили, что обеспечивает взаимозаменяемость с другими препаратами инсулина лизпро [10].

### *Инсулин аспарт*

Аспарт — аналог прандиального инсулина короткого действия, одобренный и выпущенный на рынок в 2000 г., имеет фармакокинетический профиль, сравнимый с лизпро, включая его биоактивность, и образуется путем замены аминокислоты В28 пролина на аспарагиновую.

Эта модификация устраняет поверхность притяжения мономер-мономер и дополнительно усиливает отталкивание между заряженной аспарагиновой кислотой и соседней.

В результате гексамер инсулина быстрее диссоциирует до мономеров и начинает свое действие в течение 10–20 минут после подкожного введения, достигая максимальной концентрации в сыворотке через 40–50 минут после начала действия, которое продолжается в течение 3–5 ч.

Ультрабыстрый инсулин аспарт, выпущенный в 2017 г., содержит L-аргинин в качестве стабилизатора и ниацинамид для увеличения всасывания за счет усиления подкожного кровотока [11]. По сравнению с обычным инсулином аспарт эта лекарственная форма приводит к более раннему (на 5 минут) началу действия, быстрому развитию сахароснижающего эффекта (на 74% в первые полчаса после инъекции) и сокращению продолжительности действия на 14 минут [12].

Согласно данным регистрационных исследований, у пациентов с СД 1 типа (СД1) эти эффекты приводили к дополнительному снижению  $HbA_{1c}$  на 0,08% и улучшению контроля постпрандиальной гликемии с меньшим количеством гипогликемических событий по сравнению с инсулином аспарт. В то же время подобные выводы могут быть необъективными, поскольку в рамках клинических исследований дозирование новых препаратов в фазе титрации дозы может осуществляться с большей осторожностью, чем в реальной клинической практике. Однако использование ультрабыстрого аспарта для непрерывной подкожной инфузии оказалось не таким успешным и не улучшало гликемический контроль по сравнению с традиционной формой [13, 14].

### *Инсулин глулизин*

Глулизин является еще одним аналогом прандиального инсулина короткого действия по сравнению с лизпро и аспартом, препарат появился на рынке только в 2004 г. [15].

Глулизин получают заменой двух аминокислот. Аспарагин в положении В3 заменен лизином, а лизин в положении В29 заменен глутаминовой кислотой. Эти изменения увеличивают скорость перехода гексамера в димеры и мономеры после растворения в подкожной ткани,

а также снижают изоэлектрическую точку инсулина с 5,5 (нативный инсулин) до 5,1, что, существенно улучшает его растворимость. Глулизин начинает действовать быстро (в течение 20 минут после подкожного введения) и через 1 ч достигает  $C_{max}$ . Действие препарата глулизин продолжается в течение 4 ч, а его абсолютная биодоступность после подкожного введения составляет примерно 70%.

В отличие от инсулинов лизпро и аспарт в инсулине глулизин в качестве вспомогательного вещества используется полисорбат 20 вместо  $Zn^{2+}$ , что позволяет достичь более быстрого начала действия. Удаление цинка приводит к разрушению гексамера инсулина, что способствует абсорбции. Кроме того, полисорбат 20 представляет собой поверхностно-активное вещество, которое добавляют в качестве стабилизирующего агента, чтобы сбалансировать снижение стабильности из-за удаления цинка.

Систематический обзор и метаанализ сравнения прандиальных аналогов инсулина и нативного человеческого инсулина в отношении контроля уровня гликемии при СД1 показали, что прандиальные аналоги инсулина превосходят человеческий с точки зрения общего количества эпизодов гипогликемии, снижения постпрандиальной гликемии и общих результатов терапии [16, 17].

### **Базальные аналоги инсулина**

#### *Инсулин гларгин*

В 2000 г. был одобрен первый аналог базального инсулина — гларгин, который навсегда изменил устоявшиеся представления о сложности и небезопасности инсулинотерапии.

Гларгин имеет два остатка L-аргинина, добавленные к C-концу В-цепи, и замену глицина на аспарагин. Эти модификации изменяют изоэлектрическую точку инсулина и предотвращают дезамидирующий эффект аспарагина, вызывая впоследствии более стабильную агрегацию, пролонгирующую высвобождение.

В результате осаждение происходит только при нейтральном pH (в месте инъекции), тогда как молекула растворяется при кислом pH (во флаконе). Инсулин гларгин имеет более благоприятный и плавный фармакодинамический профиль, чем инсулин НПХ, со средней продолжительностью действия 20 ч после однократного введения первой дозы, которая увеличивается при поддерживающей терапии. Переход с инсулина НПХ на инсулин гларгин приводит к улучшению общего контроля уровня глюкозы, что отражается в снижении уровня глюкозы в крови натощак и уменьшении числа ночных гипогликемий. Гларгин начинает действовать через 1–2 ч после введения. Длительность действия составляет около 24 ч.

В 2015 г. был выпущен инсулин гларгин в концентрации 300 ЕД/мл с увеличенной продолжительностью действия — до 32 ч, что связано с более компактным подкожным депо, чем при введении в дозе 100 ЕД/мл.

Апостериорный метаанализ трех исследований EDITION включил пациентов с СД1, у которых сравнивали параметры эффективности и безопасности инсулина гларгин 100 ЕД/мл с 300 ЕД/мл. Согласно полученным результатам, препараты обладают сходной сахароснижающей эффективностью, но применение 300 ЕД сопровождалось более низким риском тяжелой гипогликемии, особенно в течение первых 8 нед после начала

терапии [18]. Однако, как и в случае с инсулином аспарт, существует риск необъективности подобной оценки, что требует изучения профиля безопасности и эффективности препарата в рамках исследований реальной клинической практики.

#### *Инсулин детемир*

Инсулин детемир стал вторым аналогом инсулина длительного действия. В молекуле инсулина детемир удалена аминокислота В30, а 14-углеродная алифатическая жирная кислота ацилирована до аминокислоты В29. Это изменение обеспечивает обратимое связывание между альбумином и добавленной жирной кислотой, тем самым замедляя абсорбцию детемира в периферических тканях, поскольку только свободный аналог связывается с рецептором инсулина.

Фармакокинетический профиль инсулина детемир характеризуется пиковой активностью через 6–8 ч после введения и продолжительностью действия до 24 ч. Как и гларгин, детемир вызывает меньшее число эпизодов гипогликемии по сравнению с НПХ. Учитывая сравнительно короткую продолжительность действия, детемир часто вводят дважды в день для обеспечения устойчивого покрытия потребности в базальном инсулине [15].

#### *Инсулин деглудек*

В 2012 г. появился новый аналог инсулина сверхдлительного действия, известный как деглудек, который отличается от нативной молекулы отсутствием треонина В-цепи в положении 30 и наличием 16-углеродной жирной двухосновной кислоты (гексадеценовой) у лизина В-цепи в положении 29 посредством ацилирования глутамата. Эти модификации позволяют образовывать мультимеры и депо-комплексы в подкожном слое, что способствует медленному высвобождению в системный кровоток [19]. Инсулин деглудек доступен в концентрациях 100 и 200 ЕД/мл, продолжительность действия составляет до 42 ч (период полувыведения 25 ч) [20]. Пролонгированное действие этого аналога человеческого инсулина позволяет более гибко подходить к времени введения препарата, но ограничивает/осложняет его применение из-за необходимости подбора дозы [21].

В 2022 г. были обнародованы результаты исследования InRange (сравнение фармакокинетических и фармакодинамических профилей инсулина гларгин и инсулина деглудек), согласно которым препараты не отличались по своему влиянию на параметры вариабельности гликемии у пациентов с СД1 [20].

Прямые сравнения между инсулином гларгин 300 ЕД/мл и инсулином деглудек проводились также у пациентов с СД2, что сопровождалось сходными показателями динамики гликемического контроля. При этом в исследовании BRIGHT показано, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл вызывает меньший риск гипогликемии в течение периода подбора дозы, тогда как в исследовании CONCLUDE столкнулись с техническими проблемами, которые затруднили интерпретацию его результатов [22, 23].

#### *Инсулин айкодек (икодек) и BIF — недельные инсулины*

Икодек — это относительно новый аналог инсулина, который вводят один раз в неделю, при этом период полувыведения препарата из плазмы составляет 196 ч [24].

В молекуле инсулина икодек заменены 3 аминокислоты, он содержит ацилированную боковой цепью С20-жирную двухосновную кислоту [24]. Молекулярная структура препарата оказалась стабильнее нативной с более длительным периодом полураспада, меньшими средствами к рецепторам, клиренсом и ферментативной деградацией [25].

В настоящее время икодек проходит 3 фазу клинических исследований. Согласно уже опубликованным результатам, икодек в составе базис-болюсной терапии показал сопоставимую или несколько более высокую эффективность в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) без признаков повышенного риска гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин у пациентов с СД2 (как инсулин-наивных, так и переведенных с терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл) [26].

В настоящее время разрабатываются аналоги базального инсулина еще более длительного действия, в том числе базальный инсулин Fc (BIF), увеличенный период полураспада которого объясняется опосредованной иммуноглобулином FcRn рециркуляцией, тем же процессом, который отвечает за поддержание уровня IgG в сыворотке крови. Предварительные результаты показали пролонгированный сахароснижающий эффект (до 10 дней после однократной инъекции), сравнимый с таковым у обычных базальных инсулинов, без увеличения риска развития гипогликемии [27]. На рис. 3 представлены структуры доступных на сегодняшний день аналогов инсулина и механизм пролонгации их действия.

#### **Смешанные инсулины**

Количество инъекций и простота режима применения имеют решающее значение для значительной части пациентов. Именно поэтому были созданы готовые смеси инсулинов НПХ с инсулинами быстрого действия. В этих препаратах смесь прандиального инсулина с инсулином средней продолжительности действия в одном флаконе или шприц-ручке как обеспечивает снижение гликемии после приема пищи, так и закрывает потребность в базальном инсулине, поскольку фармакокинетика каждого отдельного компонента сохраняется.

Предварительно смешанные инсулины с фиксированным соотношением могут использоваться для повышения приверженности и удобства для пациентов с СД1/СД2, поскольку требуется меньшее количество инъекций по сравнению с традиционным базис-болюсным режимом инсулинотерапии. Фармакокинетический и фармакодинамический профили прандиального компонента в смесях остаются неизменными, поэтому их можно вводить непосредственно перед едой.

Доступны комбинации быстродействующего инсулина лизпро и протамин-инсулина-лизпро, а также быстродействующего инсулина аспарт и протамин-аспарт-инсулина в различных соотношениях. Следует отметить, что преимущества в отношении гликемического контроля и ночной гипогликемии сохраняются при использовании смесей инсулина лизпро и инсулина аспарт по сравнению с готовыми смесями препаратов человеческого инсулина, которые не обладают этими преимуществами.

Премиксы популярны во многих регионах мира, но в нашей стране не получили широкого распространения.

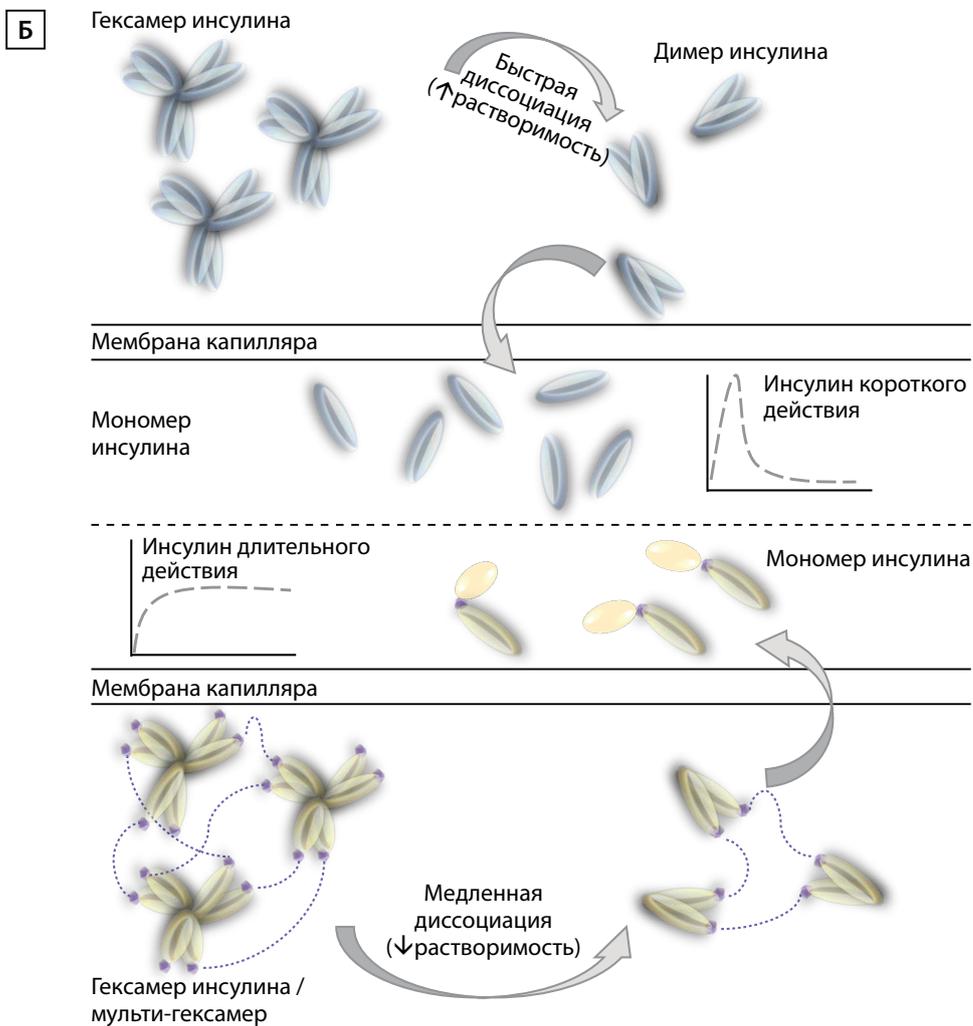
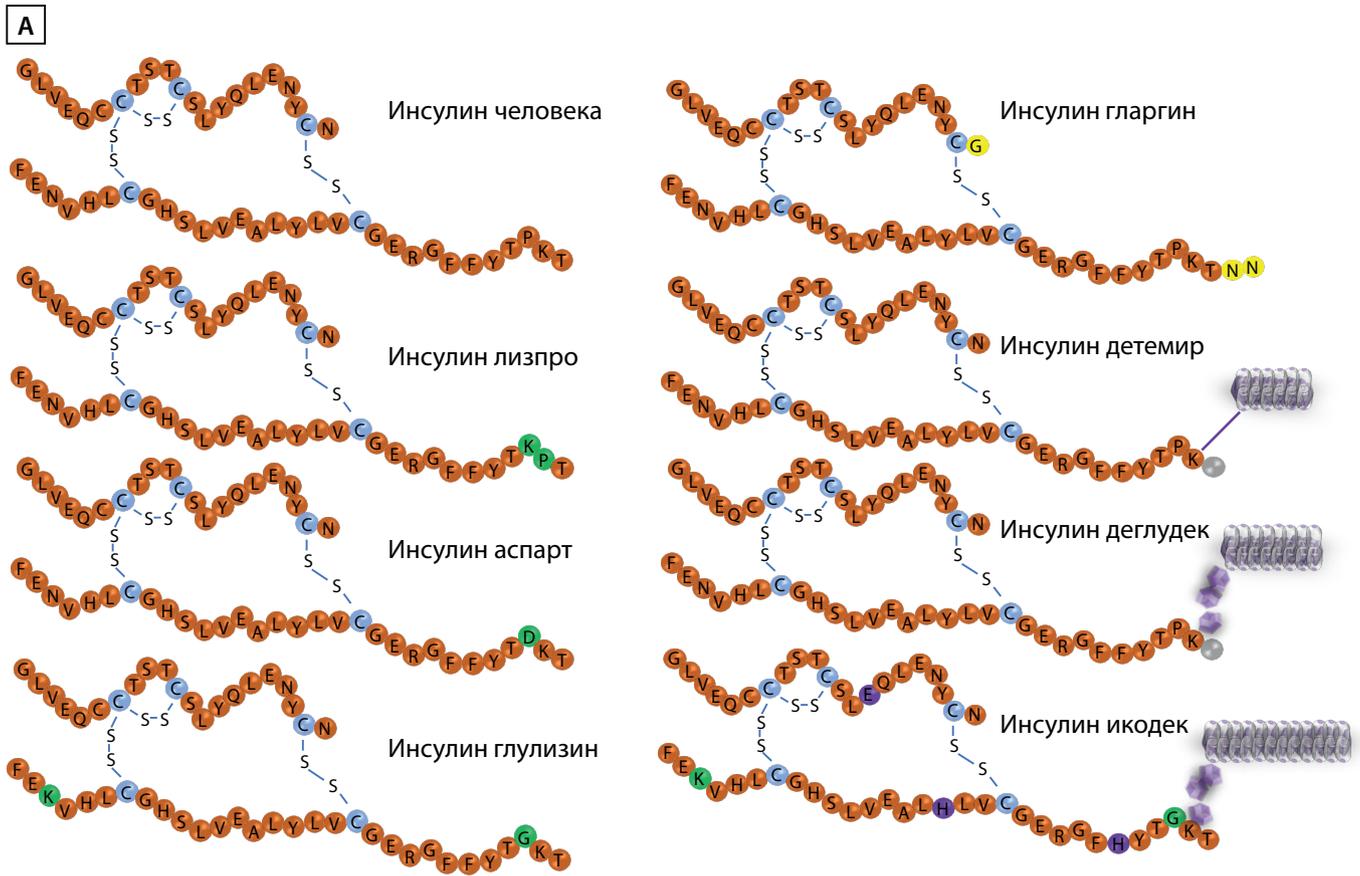


Рисунок 3. Структуры доступных аналогов инсулина (А) и механизм пролонгации их действия (Б).

### Фиксированные комбинации базального инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа

В настоящее время существуют две фиксированные комбинации базального инсулина с агонистом глюкагоноподобного пептида 1 типа: инсулин гларгин с ликсисенатидом (иГларЛикси) и инсулин деглудек с лираглутидом (иДегЛира).

Согласно имеющейся обширной доказательной базе, фиксированные комбинации агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 типа и базальный инсулин обладают большей сахароснижающей эффективностью, чем отдельные компоненты, их применение сопровождается меньшим увеличением массы тела и низкой частотой гипогликемии, чем интенсивных режимов инсулинотерапии.

### Фиксированные комбинации прамлинтида и инсулина

Еще одним интересным направлением повышения эффективности инсулинотерапии является разработка фиксированных комбинаций прамлинтида с аналогом инсулина. Прамлинтид является аналогом амилина. Подобно эндокринному гормону амилину, оказывает антигипергликемическое действие за счет снижения секреции глюкагона, скорости опорожнения желудка и потребления пищи.

Согласно результатам недавно завершеного сравнительного испытания фазы II (NCT03981627) фиксированной комбинации прамлинтида с быстродействующим аналогом человеческого инсулина A21G (метаболит гларгина), пациентам требовалась меньшая доза инсулина перед приемом пищи, кроме того, пациенты снизили массу тела (в среднем 1,6 кг за 24 дня), в то время как пациенты, получавшие инсулин аспарт, прибавили в среднем 0,4 кг [28]. По всей видимости, это связано со снижением аппетита, которое является одним из физиологических эффектов амилина и, соответственно, прамлинтида.

### Будущее инсулинотерапии

В эру технологического прогресса научные изыскания в области инсулинотерапии идут сразу в нескольких направлениях, ключевыми из которых являются альтернативные способы доставки инсулина и создание новых молекул — «умных» инсулинов.

### Альтернативные способы доставки инсулина

Инъекционный способ введения являлся самым мощным барьером для применения препарата с момента открытия инсулина; по этой причине вскоре после его введения в клиническую практику ученые стали искать альтернативные пути введения [29].

### Ингаляционный способ введения

Ингаляционный путь имеет ряд преимуществ перед другими способами доставки препарата. Так, например, общая площадь поверхности легочных альвеол составляет около 90 м<sup>2</sup>, что дает большие возможности для проникновения вдыхаемых лекарств в системный кровоток. В 1925 г. Ганнслен опубликовал результаты применения инсулина, доставляемого в дыхательные пути через стеклянный небулайзер, у 5 пациентов с СД. Однако потре-

бовалось много времени, прежде чем ингаляционный инсулин был одобрен для использования человеком.

В 2006 г. компания Pfizer выпустила Exubera, громоздкую систему для доставки в легкие инсулинсодержащего сухого порошка, которая была снята с производства через несколько лет из-за сохраняющихся опасений по поводу безопасности.

Исследования *in vitro* показывали, что с помощью Exubera можно доставить по меньшей мере 50% загруженной в него дозы инсулина. При этом высказывались различные опасения, связанные с биодоступностью, которая была значительно меньше, чем при подкожном введении, что, в свою очередь, обуславливает необходимость многократного введения для достижения оптимального эффекта. У 6 из 4740 пациентов, принимавших Exubera на этапе клинических испытаний, был обнаружен рак легких. При этом следует упомянуть, что все эти пациенты ранее курили сигареты, а число зарегистрированных случаев было слишком мало, чтобы можно было сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией Exubera и развитием рака легких.

Впоследствии многие другие компании занимались и продолжают заниматься разработкой ингаляционных инсулинов, однако в настоящее время на рынке США доступен только инсулин Afrezza (также известный как инсулин Technosphere), который был одобрен FDA в 2014 г. Afrezza представляет собой инсулин сверхбыстрого действия, предназначенный для контроля постпрандиальной гликемии. Нагруженные инсулином микрочастицы вдыхаются непосредственно в альвеолы и действуют в течение 30 минут. Затем препарат в течение 90 минут выводится из организма. В исследованиях Afrezza сравнивался с инъекционным инсулином лизпро. Согласно полученным данным, частота гипогликемии в группе, принимавшей Afrezza, была значимо ниже [30, 31]. Стойким побочным эффектом ингаляционного инсулина является кашель, поэтому необходимо проведение долгосрочных исследований безопасности и эффективности препарата.

### Пероральное применение

Пероральное введение инсулина остается наиболее привлекательной перспективой из-за его удобства, безопасности и физиологического поступления инсулина в портальную циркуляцию. Пероральная доставка инсулина имитирует физиологический (эндогенный) паттерн секреции инсулина за счет увеличения концентрации портового инсулина после абсорбции в кишечнике. В проведенных исследованиях пероральный инсулин также предотвращал аутоиммунное разрушение  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [32].

Пероральное введение инсулина менее затратно, так как не требует стерильных условий и сопровождается более высоким уровнем приверженности из-за уменьшения боли и дискомфорта, возникающих при инъекциях.

Однако биодоступность инсулина в значительной степени осложняется физиологическими факторами, такими как изменение pH в желудочно-кишечном тракте (кислый pH в желудке сменяется щелочным pH в кишечнике), ферментативное расщепление и метаболизм в печени. Для преодоления этих ограничений разработаны два основных подхода. Во-первых, это защита

от деградации в кислой среде желудка, что позволит препарату всасываться через эпителий кишечника. Подобное протективное действие может обеспечиваться с помощью микропластырей, заключенных в кислотоустойчивые капсулы. Как только капсула достигает просвета кишечника, покрытие растворяется, частицы высвобождаются и прикрепляются к слизистой оболочке, после чего всасывание инсулина происходит через эпителий. Этот подход был реализован в ORMD-0801, рекомбинантном человеческом инсулине для перорального введения, доставляемом пероральной полипептидной системой, содержащей вспомогательные вещества, которые способствуют всасыванию путем ингибирования протеолиза в тонком кишечнике и усиления транслокации пептидов через эпителиальный слой кишечника [33].

#### Клинические исследования перорального инсулина ORMD-0801

ORMD-0801 содержит рекомбинантный человеческий инсулин. В пилотном исследовании применения ORMD-0801 (8 мг инсулина) в течение 10 дней препарат показал потенциальную возможность его использования у пациентов с СД1.

Чуть позже Элдор и соавт. завершили крупнейшее (на данный момент) плацебо-контролируемое исследование перорального инсулина II фазы, в котором ORMD-0801, содержащий 16 или 24 мг инсулина, добавляли к метформину в терапии пациентов с СД2 в течение 28 дней. Ученые обнаружили, что ночное введение ORMD-0801 предотвращало повышение уровня глюкозы в крови в течение ночи [34]. Препарат также уменьшал 24-часовую гликемию и снижал уровень  $HbA_{1c}$ , при этом побочные эффекты были аналогичны таковым в группе плацебо [35]. Несмотря на многообещающие результаты, в последующем эффективность препарата не подтвердилась.

В пероральном инсулине Capsulin в качестве способа доставки используется капсула со специальным покрытием для защиты человеческого инсулина во время его прохождения через желудок, которая затем быстро растворяется в тонкой кишке, в результате чего инсулин контактирует со стенкой кишечника. Второй подход основан на технологиях, разработанных для облегчения всасывания инсулина через слизистую оболочку желудка.

Пероральный инсулин 338 (I338) представляет собой аналог базального инсулина длительного действия, в состав которого входит усиливающий абсорбцию капрат натрия. Инсулин 338 был модифицирован с помощью аминокислотных замен для снижения восприимчивости к протеолитическому расщеплению в ЖКТ. В то же время капрат натрия способствует всасыванию, модулируя плотное соединение желудочного эпителия и повышая текучесть апикальной мембраны.

#### Клинические исследования I338

Эффективность перорального инсулина 338 в сочетании с капратом натрия была изучена в рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании фазы II с активным контролем длительностью 8 нед. В данной работе в качестве препарата сравнения ис-

пользовался «золотой стандарт» базальной инсулинотерапии — инсулин гларгин 100 ЕД/мл.

В исследование включались инсулин-наивные пациенты с СД2, не достигшие цели на терапии метформинем в сочетании или без сочетания с другими пероральными противодиабетическими препаратами. Нежелательные реакции, включавшие преимущественно диарею и назофарингит, были обнаружены у 60% пациентов, получавших I338, и у 68% пациентов, получавших инсулин гларгин. При этом, согласно полученным результатам, между исследуемыми опциями не было выявлено различий по эффективности снижения гликемии. Однако проект был прекращен, поскольку крупномасштабное производство I338 оказалось финансово невыгодным [36].

Недавно Ган и соавт. разработали чувствительные к глюкозе полимерсомы (PMS) с использованием PEG (полиэтиленгликоль)-поли (лактид-со-гликолид) и PMS, нацеленные на ганглиозид-монозиаловую кислоту (GM-1) с пептидом (PEP-PMS) для имитации секреции эндогенного инсулина в ответ на глюкозу посредством GM1-опосредованного трансцитоза [37].

Эти чувствительные к глюкозе PEP-PMS могут высвободить инсулин в условиях гипергликемии в ответ на GOx-индуцированный  $H_2O_2$ . Исследования *in vivo* на крысах с диабетом показали, что PEP-PMS проникают через эпителий кишечника посредством GM1-опосредованного эндоцитоза и, наконец, накапливаются в печени. Примечательно, что PEP-PMS достигали высокой концентрации портального инсулина в сыворотке, примерно в 20,3 раза выше по сравнению с нецелевыми PMS. Таким образом, эти нацеленные на печень и чувствительные к глюкозе наночастицы рассматривались как многообещающая стратегия пероральной доставки инсулина (NOIDS) для преодоления многочисленных барьеров и стимуляции секреции эндогенного инсулина в печени.

Самый последний подход представлен проглатываемым, самоориентирующимся аппликатором миллиметрового размера (SOMA), который автономно вставляет загруженные лекарством микроштифты в слизистую оболочку желудка [38]. Система содержит сжатую пружину, защищенную сахарным диском, с крошечной иглой, содержащей сублимированный инсулин. После проглатывания SOMA способна к быстрой самонавигации и достигает стабильной точки, когда игла упирается в слизистую оболочку желудка. Затем сахарный диск растворяется, высвобождая пружину и вводя инсулиновую иглу в стенку желудка. Затем отработанное устройство SOMA выводится естественным путем.

Пероральное введение инсулина само по себе не имеет побочных эффектов, но важно тщательно выбирать химические или биологические вспомогательные вещества, которые можно использовать для улучшения поглощения инсулина эпителиальными клетками. Особое значение играет стоимость производства и внедрения новых лекарственных препаратов, содержащих человеческий инсулин или его синтетические аналоги. В связи с вышеперечисленными причинами многие фармацевтические фирмы отказываются от производства пероральных инсулинов на начальных стадиях разработки [39].

### Инсулиновая помпа

Введение инсулина с помощью помпы восстанавливает физиологический порто-системный градиент инсулина, предупреждая хроническую системную гиперинсулинемию. В недавней работе были представлены результаты имплантации внутрибрюшинных инсулиновых помп животным и их пополнения с помощью самоориентирующихся таблеток для перорального приема. Таблетки, содержащие концентрированный инсулин, после приема внутрь проходят через магнитную систему ориентации и прикрепляются к стенке кишечника, где расположена инсулиновая помпа, позволяя пополнять резервуар инсулина путем трансмуральной пункции. Встроенная батарея устройства может заряжаться внешними электромагнитными волнами [40].

### Интраназальный способ доставки инсулина

Интраназальная доставка давно рассматривается в качестве возможного пути введения инсулина. В том числе многочисленные исследования были посвящены изучению потенциальных носителей и усилителей для интраназальной доставки инсулина. Проникающие в клетку пептиды относятся к категории способных повышать проницаемость через клеточные мембраны. Влияние различных проникающих в клетку пептидов на назальное всасывание инсулина было оценено в исследованиях на животных. Было замечено, что инсулин, вводимый вместе с тестируемыми пептидами (+L-R8, +D-R8, +D-пенетратин и +L-пенетратин), всасывается значительно быстрее и в большем количестве. В частности, снижение уровня глюкозы в крови после совместного введения +D-пенетратина и +L-пенетратина с инсулином составило 30 и 50% соответственно по сравнению с R8. PenetraMax и L-пенетратин не вызывают изменений в слизистой оболочке носа. Авторы исследования пришли к выводу, что L-пенетратин может быть эффективным усилителем проникновения инсулина через слизистую оболочку носа, и эти данные предполагают потенциальное использование интраназального пути для развития инсулинотерапии.

### Трансбуккальный способ доставки инсулина

Другим перспективным направлением инсулинотерапии является использование трансбуккального пути введения. Этот путь имеет те же преимущества, что и назальный, с точки зрения малой инвазивности. Ротовая полость, по сути, представляет собой слизистую с большой площадью и высокой васкуляризацией, что позволяет лекарственным препаратам напрямую проникать в системный кровоток [41], что обеспечивает быстрое начало действия.

Однако к существенным недостаткам можно отнести дискомфорт и раздражение слизистой, что провоцирует проглатывание препарата. Несмотря на это, буккальное введение лекарств, особенно белков, является перспективным из-за минимальной инвазивности по сравнению с многократными инъекциями.

### Трансдермальный способ доставки инсулина

Трансдермальный способ введения также считается малоинвазивным и потенциально может быть использован для доставки инсулина, поскольку пластыри для чрескожного введения других лекарственных

препаратов успешно используются несколько десятков лет. В настоящее время ведутся экспериментальные исследования широкого спектра различных усилителей, способствующих транспорту инсулина через кожу, без значительного ущерба биодоступности и эффективности инсулина.

### Вагинальный и ректальный способы доставки инсулина

Вагинальный способ доставки инсулина — еще один потенциальный путь доставки лекарств. Вагина имеет большую площадь слизистой с обилием кровеносных сосудов, которые могут помочь в системной доставке терапевтических агентов.

Эта возможность была подтверждена анализом *ex vivo*, который показал, что инсулин способен проникать через вагинальную мембрану свиньи на глубину 50–55 мкм. Поэтому были исследованы инкапсулированные наночастицы аскорбата инсулин-хитозан (Ma/Su/GeB), в частности для оценки способности лиофилизированного цилиндра высвобождать нагруженные инсулином наночастицы в слизистую оболочку влагалища. Авторы пришли к выводу, что система лиофилизации, состоящая из Ma/Su/GeB, является подходящим вариантом для доставки пептидов в организм [42].

Инсулин-хитозановый гель *in vivo* с добавлением двух других усиливающих агентов, таурохолата (ТАУ) и диметил- $\beta$ -циклодекстрина (ДМ- $\beta$ ЦД), вводили во влагалище и прямую кишку крыс. Концентрация глюкозы в крови снижалась в большей степени у крыс, которым вводили гель ДМ $\beta$ CD-хитозан как вагинально, так и ректально, что подтверждает возможность применения этого способа доставки инсулина в организм.

Основываясь на успехе контролируемого высвобождения инсулина, было проведено исследование препаратов Sprn 40 и Sprn 60 на крысах с диабетом. Через 1,5 ч после вагинального введения инсулина наблюдалось максимальное снижение уровня глюкозы в крови с сохранением устойчивого и длительного гипогликемического эффекта.

Прямая кишка взрослого человека имеет длину 12–15 см, среднюю площадь поверхности 200–400 см<sup>2</sup> и pH от 7,2 до 7,4. Ректальное введение инсулина может быть эффективным, поскольку порто-системное шунтирование и лимфодренаж прямой кишки играют значительную роль в системной абсорбции липофильных препаратов. При этом способе введения большое значение имеют высокая скорость и полнота всасывания препарата в системный кровоток [43, 44]. Этот путь имеет значительное преимущество, поскольку позволяет избежать эффекта первого прохождения препарата через печень. Кроме того, вводимое лекарство не разлагается под воздействием агрессивной среды и ферментов желудочно-кишечного тракта. Однако недостатком этого пути является наличие слизистого барьера, защищающего эпителиальную стенку [43].

Эту проблему можно решить, разработав энхансер, который будет способствовать проникновению инсулина через защитный барьер. Новый сополимерный гидрогель полиакрилата метакриловой кислоты-со-гидроксиэтилметакрилата-со-метилакрилата (ММА-со-ГЕМА-со-МА) был приготовлен и растворен

в метилцеллюлозе (МЦ) для доставки инсулина в виде ректального суппозитория. Уровень гликемии у крыс с диабетом, которым вводили бинарный гидрогель, содержащий инсулин, свидетельствовал о значительном снижении уровня глюкозы в крови до 7,8 ммоль/л (эффект сохранялся спустя 8,5 ч) по сравнению с подкожным введением инсулина, что приводило к снижению на 10 ммоль/л в течение 4,5 ч [44].

Концентрации инсулина при введении ректально варьируют от 5 до 20 МЕ/кг в течение 24–48 ч с эффективностью высвобождения 75,9%. Кроме того, переносчиком инсулина при данном способе доставки могут быть множественные эмульсии эйкозапентаеновой, олеиновой или докозагексаеновой кислот. При ректальной доставке докозагексаеновая кислота улучшает проницаемость инсулина, действуя как усилитель.

#### Способы доставки инсулина с использованием микроигл

Микронидлинг — малоинвазивный метод, который можно применять для введения инсулина. Микроиглы сконструированы таким образом, что позволяют им проникать через роговой слой кожи для быстрого высвобождения лекарств, не вызывая необратимого повреждения кожи. В настоящее время на этапе доклинических исследований микроиглы подразделяются на несколько категорий в зависимости от типа и материалов, из которых они сделаны. Так, например, существуют твердые микроиглы для создания отверстия, достаточного для доставки небольших молекул и белков, в том числе и инсулина.

Наилучшая механическая стабильность была достигнута с микроиглами длиной 600 мкм по сравнению с 700 и 800 мкм. Процент проникновения игл длиной

600 мкм оставался на уровне 90% даже после многократных инъекций. Что касается микроигл диаметром 700 и 800 мкм, количество успешных попыток сократилось до менее чем 20%. Возможно, это связано с недостаточными механическими свойствами из-за большей длины.

Исследование абсорбции *in vivo* у крыс, предварительно получавших инъекции инсулина через микроиглы, показало снижение уровня глюкозы в крови до 29% от исходных 100% через 5 ч [45]. Альтернативой является использование растворяющихся микроигл, когда лекарство инкапсулируется в растворимую матрицу при введении в кожу. Так, при использовании гиалуриновой кислоты подобные микроиглы полностью растворялись через 1 ч после применения.

В биоразлагаемых микроиглах высвобождение лекарств из матрицы контролируется и может поддерживаться в течение длительного периода. Для стабильного гипогликемического эффекта в матрице подобных игл используется инсулин высоких концентраций, что обусловлено длительностью процесса перехода молекулы из депо в системный кровоток, что может считаться как преимуществом метода, так и его ограничением. Таким образом, биоразлагаемый микронидлинг является потенциальным способом лечения СД с лучшим результатом в поддержании уровня инсулина в сыворотке крови по сравнению с подкожным введением [46].

Основные альтернативные способы доставки инсулина суммированы на рисунке 4 [47].

#### «Умные» инсулины

С 1970-х гг. ученые пытаются создать «чувствительные к глюкозе» препараты инсулина, в связи с чем было

#### Ингаляционный путь

1. Exubera
2. Afrezza
3. AERxiDMS
4. AIR инсулин

#### Трансдермальный

1. Insupatch
2. Микроиглы

#### Интраперитонеальный

Внутрибрюшная помпа

#### Толстый кишечник

EGAC-Insulin

#### Вагинальный

1. DM-βCD-хитозан гель
2. Ниосомы
3. Хирофан абсорбирующие наночастицы

#### Ректальный

1. Лабразол
2. Гидрогель НРМС-со-РАМ-со-РМАА
3. Гидрогель МАА-со-НМА-со-МА

#### Назальный путь

1. Пептиды, проникающие в клетки
2. PenetraMax
3. Хитозан Аммониевые соли

#### Пероральный путь

1. Капсулин
2. Инсулин HDV
3. IN-105
4. I338
5. ORMД

#### Трансбуккальный путь

Использование пептидов, проникающих в клетки, и других энхансеров

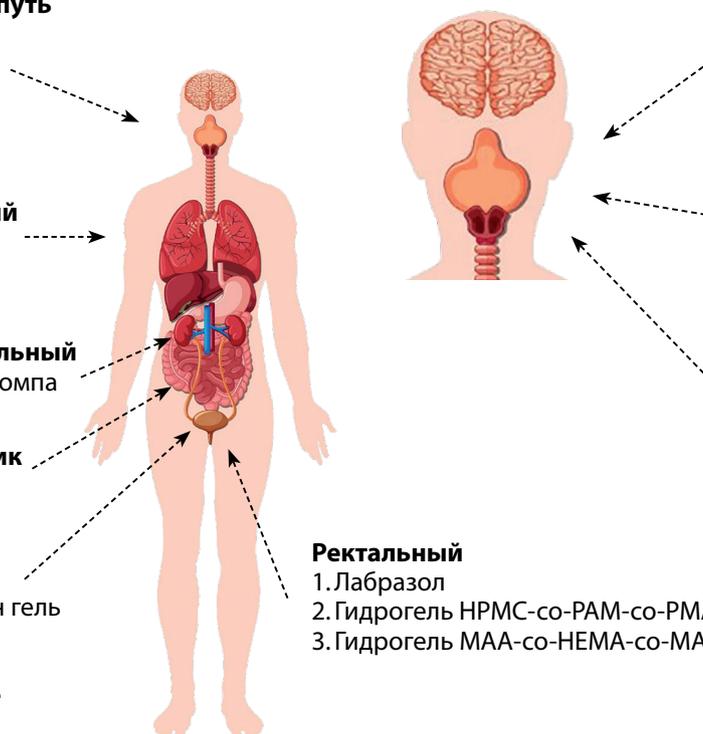


Рисунок 4. Альтернативные способы доставки инсулина

Таблица 1. Инсулины с глюкозозависимым механизмом действия [26]

	Препарат	Состав, преимущества и недостатки
«Умные инсулины» Системы на основе полимеров	Глюкозосвязывающие белки	Инсулин, инкапсулированный в глюкозозависимую везикулу/гидрогель
	Оксидаза глюкозы	Первые глюкозозависимые инсулины; могут быть токсичны
	Фенилбороновая кислота	Катализирует окисление глюкозы в глюконовую кислоту, pH- и триггер-зависимое высвобождение инсулина. Образует обратимые связи с диол-содержащими молекулами (например, глюкозой); чувствительна к pH и концентрации глюкозы
Инсулины с глюкозозависимым действием	Инсулин, ковалентно «пришитый» к фенилбороновой кислоте	Прямая модификация молекулы инсулина для обеспечения глюкозозависимого механизма действия

подано и одобрено множество патентных заявок, однако ни одна из этих разработок еще не была одобрена для клинического применения. В большинстве опубликованных работ использовали инкапсуляцию инсулина в полимеры, хранящиеся в подкожных депо, и какой-либо механизм для стимуляции ответа на увеличение уровня глюкозы в крови. Однако эти системы обычно слишком медленно реагируют на изменение уровня глюкозы, что делает их непригодными для применения в клинических условиях (табл. 1).

В 2010 г. было обнаружено, что биоактивность олигосахаридных инсулинов зависит от уровня глюкозы в крови. Однако клинические испытания фазы I не дали убедительных результатов, и программу прекратили. Тем не менее эта концепция продолжает активно развиваться [48, 29].

#### Инсулины с печеночным механизмом действия

Инсулин, секретлируемый поджелудочной железой, вначале через воротную вену попадает в печень, а затем распространяется по всему организму, поэтому подкожное введение инсулина приводит к гораздо большему его воздействию на мышцы и меньшему на печень, что обуславливает существенную разницу в эффектах (сначала их очередности, а затем и выраженности) эндо- и экзогенном.

Гепатопреференциальный инсулин был предложен в качестве альтернативы для восстановления физиологического соотношения порталного и периферического инсулина, а также для снижения риска гипогликемии и минимизации увеличения массы тела. Инсулин пэглизпро представляет собой молекулу, состоящую из цепи полиэтиленгликоля, ковалентно связанной с лизином B28 инсулина лизпро, и оказывает гепатопреференциальное действие благодаря своему большому гидродинамическому размеру [49].

Более 6000 пациентов с СД1 и СД2 были включены в программу клинических испытаний IMAGINE фазы 3, в которой инсулин пэглизпро неизменно демонстрировал большее снижение HbA1c, меньшую вариабельность гликемии, снижение ночных гипогликемий и тенденцию к меньшему набору веса по сравнению с инсулинами гларгином или НПХ [49].

Несмотря на свою потенциально более высокую эффективность, инсулин пэглизпро связан с увеличением содержания жира в печени и триглицеридов, а также с более высокой частотой повышения уровня

аминотрансфераз. Хотя это не было связано с тяжелым поражением печени, производитель решил остановить программу разработки в 2015 г. [49–51].

Другой интересной разработкой является пероральный гепатоцит-ориентированный везикулярный инсулин на основе липидных наночастиц. Клинические испытания фазы II/III были завершены в 2009 г. Согласно полученным результатам, на фоне терапии новым типом инсулина отмечалось значительное снижение средней площади постпрандиальной глюкозы в плазме под кривой (AUC) по сравнению с плацебо без увеличения каких-либо рисков, связанных с безопасностью. Однако при повышении концентрации инсулина ожидаемая дозозависимая реакция отсутствовала. С тех пор компания изменила назначение препарата для использования в инъекциях и инфузиях и добилась хороших результатов в гликемическом контроле у пациентов с СД1 в клиническом исследовании фазы IIb NCT02794155 [14].

#### ДОСТУПНОСТЬ ИНСУЛИНОВ

Существенными проблемами, которые невозможно игнорировать, являются цена инновационных инсулинов и доступ к этой жизненно важной терапии в целом. Инсулин часто находится в крайне ограниченном количестве и стоит непомерно дорого в развивающихся странах, но даже в странах с сильной экономикой доступ к инсулину остается проблематичным [5].

Эта ситуация примечательна, учитывая, что первоначальный патент на инсулин был продан за 1 доллар Университету Торонто, поскольку было сочтено неэтичным получать прибыль от открытия, которое могло бы спасти жизни. Знаменитое заявление Бантинга: «Инсулин принадлежит не мне, он принадлежит миру» [4].

За столетие, прошедшее с момента заявления Бантинга, старые инсулины были заменены постоянно совершенствующимися продуктами, защищенными новыми патентами, что привело к почти экспоненциальному росту стоимости новых препаратов на свободном рынке. Высокая стоимость современных препаратов инсулина существенно ограничивает возможности их закупки для обеспечения нужд пациентов. Так, в 2020 г. в РФ только 50,6% пациентов СД2 получали современные аналоги инсулина, что, несомненно, является недостаточным и представляет собой проблему, требующую глобального решения [49, 52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2021 г. исполнилось 100 лет со дня открытия инсулина, события, навсегда изменившего жизнь людей с СД. Миллионы людей во всем мире ежедневно сталкиваются с чудом инсулинотерапии. Болезнь, от которой в 1920 г. дети и подростки умирали в течение 2 лет, превратилась в болезнь, с которой люди могли справиться и прожить долгую продуктивную жизнь.

За последнее столетие инсулинотерапия шагнула далеко вперед, что существенно улучшило качество жизни наших пациентов. Но исследования активно продолжаются, в том числе в области альтернативных способов доставки инсулина, которые являются более удобными для пациента, а также в области разработок «умных» молекул, которые будут обладать глюкозозависимым действием.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа поддержана грантом РНФ (проект №20-75-10013).

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

**Участие авторов.** Куркин Д.В., Колосов Ю.А., Робертус А.И. — разработка концепции и научное консультирование; Бакулин Д.А., Робертус А.И., Иванова О.В., Кудрин Р.А., Крысанов И.С., Макарова Е.В., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., Макаренко И.Е., Драй Р.В., Павлова Е.В. — сбор материала, составление таблиц, подбор рисунков, написание текста статьи.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Сорокина Л.А. Леонид Васильевич Соболев (1876–1919): у истоков открытия инсулина // *Сахарный диабет*. — 2013. — Т. 16. — №1. — С. 103-105. [Sorokina L.A. Leonid Sobolev (1876–1919): At the cradle of insulin discovery. *Diabetes mellitus*. 2013;16(1):103-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3604>
2. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):971-977. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30337-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5)
3. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(1):31-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
4. Fralick M, Kesselheim AS. The U.S. Insulin Crisis — Rationing a Lifesaving Medication Discovered in the 1920s. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1793-1795. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1909402>
5. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al. Insulin access and affordability working group: Conclusions and recommendations. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1299-1311. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0019>
6. Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(S1):S-5-S-14. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0068>
7. FAD-approved drugs, Lilly 2021 [Internet]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020563>
8. Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(5):743-754. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13963>
9. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1789-1798. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14094>
10. de la Peña A, Seger M, Soon D, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 U/mL relative to insulin lispro (Humalog®) 100 U/mL. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2016;5(1):69-75. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.221>
11. Kildegaard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: The role of niacinamide. *Pharm Res*. 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
12. Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-559. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>
13. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2021;38(3):e14515. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14515>
14. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(4):961-967. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13610>
15. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 2020;41(5):733-755. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa015>
16. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0397-3>
17. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, et al. Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin: A meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(3):573-584. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00732-w>
18. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(10):1880-1885. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14109>
19. Vora J, Cariou B, Evans M, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.002>
20. Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12782>
21. Heise T, Nørskov M, Nosek L, et al. Insulin degludec: over day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(7):1032-1039. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12938>
22. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-2154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
23. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. 2020;63(4):698-710. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
24. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021;64(13):8942-8950. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00257>

25. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002301. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002301>
26. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med*. 2020;383(22):2107-2116. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>
27. Kazda CM, Chien J, Zhang Q, et al. 192-OR: Glycemic control with once-weekly Basal Insulin Fc (BIF) in persons with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) using Continuous Glucose Monitoring (CGM) in a phase 2 study. *Diabetes*. 2021;70(S1):2107-2116. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-192-OR>
28. Andersen G, Meiffren G, Famulla S, et al. ADO09, a co-formulation of the amylin analogue pramlintide and the insulin analogue A21G, lowers postprandial blood glucose versus insulin lispro in type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(4):961-970. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14302>
29. Cernea S, Raz I. Insulin therapy: future perspectives. *Am J Ther*. 2020;27(1):e121-e132. doi: <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001076>
30. McGill JB, Weiss D, Grant M, et al. Understanding inhaled Technosphere Insulin: Results of an early randomized trial in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2021;13(2):164-172. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13099>
31. Seaquist ER, Blonde L, McGill JB, et al. Hypoglycaemia is reduced with use of inhaled Technosphere® Insulin relative to insulin aspart in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2020;37(5):752-759. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14202>
32. Gedawy A, Martinez J, Al-Salami H, Dass CR. Oral insulin delivery: existing barriers and current counter-strategies. *J Pharm Pharmacol*. 2018;70(2):197-213. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.12852>
33. Kaur G, Arora M, Ravi Kumar MNV. Oral drug delivery technologies—a decade of developments. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(3):529-543. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.255828>
34. Brayden DJ, Hill TA, Fairlie DP, et al. Systemic delivery of peptides by the oral route: Formulation and medicinal chemistry approaches. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;(157):2-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.05.007>
35. Eldor R, Neutel J, Homer K, Kidron M. Efficacy and safety of 28-day treatment with oral insulin (ORMD-0801) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2021;23(11):2529-2538. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14499>
36. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al. Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):179-188. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30372-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30372-3)
37. Wang A, Fan W, Yang T, et al. Liver-target and glucose-responsive polymersomes toward mimicking endogenous insulin secretion with improved hepatic glucose utilization. *Adv Funct Mater*. 2020;30(13):1-15. doi: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910168>
38. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Khang M, et al. An ingestible self-orienting system for oral delivery of macromolecules. *Science (80-)*. 2019;363(6427):611-615. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aau2277>
39. Klonoff D, Bode B, Cohen N, et al. Divergent hypoglycemic effects of hepatic-directed prandial insulin: A 6-month phase 2b study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2154-2157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0152>
40. Iacovacci V, Tamadon I, Kauffmann EF, et al. A fully implantable device for intraperitoneal drug delivery refilled by ingestible capsules. *Sci Robot*. 2021;6(57). doi: <https://doi.org/10.1126/scirobotics.abh3328>
41. Hua S. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration. *Front Pharmacol*. 2019;(10):1328. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01328>
42. Marciello M, Rossi S, Caramella C, Remuñán-López C. Freeze-dried cylinders carrying chitosan nanoparticles for vaginal peptide delivery. *Carbohydr Polym*. 2017;(170):43-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.04.051>
43. Purohit TJ, Hanning SM, Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharm Dev Technol*. 2018;23(10):942-952. doi: <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1484766>
44. Xue J, Shi Y, Li C, et al. Methylcellulose and polyacrylate binary hydrogels used as rectal suppository to prevent type 1 diabetes. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018;(172):37-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.08.021>
45. Li QY, Zhang JN, Chen BZ, et al. A solid polymer microneedle patch pretreatment enhances the permeation of drug molecules into the skin. *RSC Adv*. 2017;7(25):15408-15415. doi: <https://doi.org/10.1039/C6RA26759A>
46. Yu W, Jiang G, Liu D, et al. Fabrication of biodegradable composite microneedles based on calcium sulfate and gelatin for transdermal delivery of insulin. *Mater Sci Eng C*. 2017;71:725-734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.063>
47. Sugumar V, Ang KP, Alshanon AF, et al. A comprehensive review of the evolution of insulin development and its delivery method. *Pharmaceutics*. 2022;14(7):1406. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071406>
48. Hoeg-Jensen T. Review: glucose-sensitive insulin. *Mol Metab*. 2021;46:101107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101107>
49. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального 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>
50. Jacober SJ, Prince MJ, Beals JM, et al. Basal insulin peglispro: Overview of a novel long-acting insulin with reduced peripheral effect resulting in a hepato-preferential action. *Diabetes, Obes Metab*. 2016;18(S2):3-16. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12744>
51. Riddle MC. Lessons from peglispro: IMAGINE how to improve drug development and affordability. *Diabetes Care*. 2016;39(4):499-501. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2754>
52. Mathieu C, Martens PJ, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):715-725. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00542-w>

Рукопись получена: 07.02.2023. Одобрена к публикации: 06.07.2023. Опубликовано online: 31.12.2023

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Макарова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Makarova, PhD in medicine]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1 [address: Delegatskaya str. 20/1, 127473, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>; SPIN-код: 1305-6152; e-mail: [rue-royal@inbox.ru](mailto:rue-royal@inbox.ru)

Куркин Денис Владимирович, д.фарм.н., доцент [Denis V. Kurkin, doctor of pharmacy, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1116-3425>; SPIN-код: 8771-1461; e-mail: [strannik986@mail.ru](mailto:strannik986@mail.ru)

Бакулин Дмитрий Александрович, к.м.н. [Dmitry A. Bakulin, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-3066>; SPIN-код: 3339-7228; e-mail: [mbfdoc@gmail.com](mailto:mbfdoc@gmail.com)

Робертус Александра Игоревна, к.б.н. [Aleksandra I. Robertus, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-5245>; SPIN-код: 3102-7513; e-mail: [spirea@mail.ru](mailto:spirea@mail.ru)

Колосов Юрий Анатольевич, к.м.н., доцент [Yurii A. Kolosov, PhD in medicine, ass. professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1506-2565>; SPIN-код: 7585-8249; e-mail: [trank79@gmail.com](mailto:trank79@gmail.com)

**Крысанов Иван Сергеевич**, к.фарм.н., доцент [Ivan S. Krysanov, PhD in pharmacy, ass. professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-1120>; SPIN-код: 1290-4976; e-mail: [krysanov-ivan@mail.ru](mailto:krysanov-ivan@mail.ru)

**Морковин Евгений Игоревич**, к.м.н. [Evgeny I. Morkovin, PhD in medicine];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7119-3546>; SPIN-код: 4586-8670; e-mail: [e.i.morkovin@gmail.com](mailto:e.i.morkovin@gmail.com)

**Стрыгин Андрей Валерьевич**, к.м.н. [Andrei V. Strygin, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6997-1601>;

SPIN-код: 3478-1697; e-mail: [drumsav@mail.ru](mailto:drumsav@mail.ru)

**Горбунова Юлия Васильевна**, к.фарм.н. [Julia V. Gorbunova, PhD in pharmacy];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6416-0500>; SPIN-код: 4881-2615; e-mail: [yvgorbunova@yandex.ru](mailto:yvgorbunova@yandex.ru)

**Макаренко Игорь Евгеньевич**, к.м.н. [Igor E. Makarenko, PhD in medicine];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; SPIN: 8213-1789; e-mail: [igor.makarenko@geropharm.com](mailto:igor.makarenko@geropharm.com)

**Драй Роман Васильевич**, к.м.н. [Roman V. Drai, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>;

SPIN-код 5271-0404; e-mail: [roman.drai@geropharm.com](mailto:roman.drai@geropharm.com)

**Павлова Елизавета Валерьевна** [Elizaveta V. Pavlova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0651-3205>;

e-mail: [lizapavlova1609@yandex.ru](mailto:lizapavlova1609@yandex.ru)

**Кудрин Родион Александрович**, д.м.н., доцент [Rodion A. Kudrin, MD, PhD, ass. professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6742>; SPIN-код: 5485-9609; e-mail: [rodion.kudrin@gmail.com](mailto:rodion.kudrin@gmail.com)

**Иванова Ольга Викторовна**, к.фарм.н. [Olga V. Ivanova, PhD in pharmacy];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4333-322X>; SPIN-код: 1255-6750; e-mail: [ovivanova134@mail.ru](mailto:ovivanova134@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Робертус А.И., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., Макаренко И.Е., Драй Р.В., Макарова Е.В., Павлова Е.В., Кудрин Р.А., Иванова О.В. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 86-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13251>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kurkin DV, Bakulin DA, Robertus AI, Kolosov YuA, Krysanov IS, Morkovin EI, Strygin AV, Gorbunova YuV, Makarenko IE, Drai RV, Makarova EV, Pavlova EV, Kudrin RA, Ivanova OV. Evolution of insulin therapy: past, present, future. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):86-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13251>

## ОЦЕНКА СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ В СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© М.А. Тюльпаков, Е.В. Нагаева, Н.Ю. Калинин, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, требующих пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами (ГК). Недостаточность терапии ГК приводит к преждевременному половому развитию у мальчиков, гетеросексуальному развитию у девочек, ускоренному костному созреванию и низкому конечному росту. В подростковом возрасте недостаточность терапии ГК является причиной нарушения становления менструального цикла у девочек и развития опухолевых образований яичек у мальчиков, в конечном счете — снижения репродуктивного потенциала у лиц обоих полов. С другой стороны, передозировка ГК приводит к медикаментозному синдрому Иценко–Кушинга. С целью подбора адекватных доз ГК в детском и подростковом возрасте необходимы многократные определения концентраций 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона плазмы крови, а следовательно — многократные заборы венозной крови. Процедура забора крови зачастую вызывает «стрессорную реакцию» у маленьких пациентов, влияя на полученные гормональные результаты, требует специально обученного медицинского персонала. В связи с этим разработка и внедрение неинвазивного метода определения стероидного профиля чрезвычайно важны при мониторинге терапии ГК у детей.

Помимо этого, используемый в настоящее время иммунофлуоресцентный анализ не позволяет исследовать другие надпочечниковые стероиды, обладает высокой погрешностью за счет «перекрестной реакции» близких по строению стероидов, что завышает полученные результаты. В отличие от иммуноферментного анализа, метод жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии более предпочтителен, так как обладает большей специфичностью и точностью.

Представленный в литературном обзоре неинвазивный метод определения стероидного профиля в слюне, предлагаемой в качестве альтернативного субстрата, способен нивелировать вышеназванные недостатки, упростить и сделать более точным подбор терапии ГК у пациентов с ВДКН, что особенно важно в детском возрасте.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденная дисфункция коры надпочечников; слюна; высокоэффективная жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия; 17-гидроксипрогестерон; андростендион; тестостерон.

### A PROMISING APPROACH FOR THERAPY CONTROL IN CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

© Mikhail A. Tiulpakov, Elena V. Nagaeva, Natalya Y. Kalinchenko, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders requiring lifelong glucocorticoid replacement (GC) therapy. Lack of GC therapy leads to precocious puberty in boys, heterosexual development in girls, accelerated bone maturation and short final height in both sexes. In adolescence, the lack of GC therapy is the cause of menstrual disorders in girls and the development of TART in boys, as a result reducing the reproductive potential in both sexes. On the other hand, an overdose of GC leads to drug-induced Itsenko–Cushing's syndrome. In order to select adequate doses of GC in childhood and adolescence, multiple determinations of 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, and testosterone in blood plasma, and thus multiple venous blood sampling are required. The blood sampling requires specially trained medical staff and can effect on the results due to stress reaction especially in young patients. Hence, the development and implementation of a non-invasive method for determining the steroid profile is extremely important in monitoring GC therapy in children.

In addition, the currently used immunofluorescence assay cannot determine other adrenal steroids, has a high variation due to the «cross-reaction» of steroids that are similar in structure, which inflates the results. Unlike immunofluorescence assay, liquid chromatography and tandem mass spectrometry is more preferable method, since it is more specific and accurate.

In this literature review, saliva presented as an alternative substrate and the non-invasive method for determining the steroid profile. This method can solve the above disadvantages, simplify and make more accurate the selection of GC therapy in patients with CAH, which is especially important in childhood.

**KEYWORDS:** congenital adrenal hyperplasia; saliva; high-performance liquid chromatography; 17-hydroxyprogesterone; androstenedione; testosterone.



## ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частой причиной ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, с первых недель после рождения и на протяжении всей жизни требующий замещения глюкокортикоидами (ГК) [1–4]. Недостаточность терапии ГК приводит к преждевременному половому развитию у мальчиков, гетеросексуальному развитию у девочек, ускоренному костному созреванию, быстрому закрытию зон роста и низкому конечному росту. В подростковом возрасте недостаточность терапии ГК является причиной нарушения становления менструального цикла у девочек, развития опухолевых образований яичек у мальчиков, в конечном счете — снижения репродуктивного потенциала у лиц обоих полов. С другой стороны, передозировка ГК сопровождается ожирением, низкорослостью, артериальной гипертензией, развитием метаболического синдрома в более старшем возрасте [5–7]. В связи с этим подбор доз ГК в детском возрасте крайне важен.

Общепринятыми маркерами оценки эффективности терапии ВДКН являются: 17-ОН-прогестерон (17ОНП), андростендион и тестостерон плазмы крови, измеренные методом иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) [1–4]. Однако данные методики не являются оптимальными, так как, с одной стороны, не позволяют оценить другие стероидные маркеры заболевания, а с другой — обладают высокой степенью погрешности, завышением полученных результатов за счет так называемой «перекрестной реакции» близких по строению стероидов [8–10].

В последнее время для исследования стероидного профиля в плазме используется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ МС/МС), так как, в отличие от ИФА, ВЭЖХ МС/МС позволяет исследовать одновременно концентрации нескольких надпочечниковых стероидов с высокой точностью [11–14]. Помимо этого, при интерпретации полученных результатов необходимо учитывать тот факт, что забор крови является «стрессорным» фактором для ребенка и может приводить к повышению уровней исследуемых стероидов [15]. В этой связи использование слюны в качестве субстрата для определения стероидов представляется перспективным неинвазивным методом.

## ОБРАЗОВАНИЕ СЛЮНЫ И ПОПАДАНИЕ В НЕЕ СТЕРОИДОВ

В железистых клетках ацинусов слюнных желез находятся секреторные гранулы, в которых осуществляется синтез ферментов и муцина. Образующийся первичный секрет из клеток попадает в протоки, где он разбавляется водой и насыщается минеральными веществами. Околоушные железы в основном образованы серозными клетками и вырабатывают жидкий серозный секрет, в то время как подъязычные — слизистыми, которые выделяют слюну, богатую муцином. Подчелюстные — вырабатывают смешанную серозно-слизистую слюну [16].

Существует два основных механизма попадания стероидных гормонов в слюну.

Первый — внутриклеточная пассивная диффузия, посредством которой жирорастворимые «несвязанные» стероиды могут проходить сквозь клеточную мембрану ацинусов слюнных желез. Их концентрация не зависит от скорости секреции слюны, поэтому определяемый уровень гормонов в слюне совпадает с таковым в крови [17, 18].

Второй — ультрафильтрация. «Связанные» с белками стероиды крови вместе с водой проникают через плотные перегородки в ацинусы. Их концентрация сильно зависит от скорости потока, поэтому определяемый уровень стероидов в слюне значительно ниже, чем в крови [17, 18].

## МЕТОДЫ СБОРА СЛЮНЫ

В настоящее время существует несколько методов сбора слюны, однако стандартизированного варианта не существует, так как каждый из них так или иначе влияет на анализируемые стероиды.

## ПАССИВНОЕ СЛЮНОТЕЧЕНИЕ

С 1934 г. «золотым стандартом» сбора слюны считается пассивное слюноотечение, поскольку оно позволяет исключить влияние скорости потока слюны на ее состав. В емкости для сбора (например полипропиленовые эппендорфы) пациенту необходимо, не прилагая активных действий, позволить стечь слюне.

В 2007 г. D. Granger и соавт. отметили преимущества пассивного слюноотечения, такие как возможность собрать большой объем биоматериала и малое влияние внешних факторов, имеющих место при других методиках, или стимуляции слюноотделения. Однако у этого метода также есть свои ограничения: он неприменим у пациентов, которым невозможно объяснить принцип сбора (например, маленький ребенок, пожилой человек и др.) [19].

## ВЫПЛЕВЫВАНИЕ СЛЮНЫ

Выплесывание слюны — это метод сбора слюны, при котором человек сначала собирает слюну на дне ротовой полости, а затем выплевывает собранное в заранее подготовленный контейнер. Данный метод быстрее предыдущего, однако он тоже имеет ограничения, а за счет активного процесса слюны становится «стимулированной» [20].

## СБОР СЛЮНЫ С ПОМОЩЬЮ ТАМПОНА

Слюна может быть собрана с помощью тампона из хлопка или других синтетических материалов, помещенного в ротовую полость. От выбора материала зависит точность определяемых аналитов (материал может абсорбировать на себя ту или иную часть интересующего аналита). В литературе наиболее часто упоминаемыми устройствами для сбора слюны являются Salivette (Sarstedt) и SalivaBio Oral Swab (SOS, Salimetrics). Salivette выпускаются в 3 вариантах: с полипропиленовым, полиэтиленовым

легкой плотности и хлопковым тампоном. Все варианты производятся одинаковой формы и размеров. Основной отличительной чертой является цвет крышки устройства: белая крышка говорит о хлопковом тампоне; синяя/голубая — о синтетическом. Для сбора слюны пациенту необходимо поместить тампон в ротовую полость до полного пропитывания слюной, данный процесс может занимать до 10 минут. Необходимо избегать непроизвольного проглатывания тампона (что может быть важным при сборе образцов у детей) [17].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕРОИДОВ В СЛЮНЕ

Одно из первых исследований в данной области было проведено еще в 70-х годах прошлого века. R. Walker и соавт. (1979) проводили сравнительный анализ содержания 17ОНП в слюне и крови у пациентов от 1 до 16 лет с классической 21-гидроксилазной недостаточностью, находящейся на лечении пероральным гидрокортизоном в дозе 15–20 мг/м<sup>2</sup>/сут и флудрокортизоном 0,1–0,15 мг/м<sup>2</sup>/сут, а также у 32 здоровых добровольцев методом радиоиммунного анализа (РИА). Сбор образцов крови и слюны производился одновременно в промежутке времени с 9 до 10 ч утра. Слюна собиралась непосредственно в стеклянные пробирки. У детей раннего возраста слюна собиралась с помощью шприца со дна полости рта. В результате было установлено, что у контрольной группы среднее содержание 17ОНП в слюне соответствовало 390 пмоль/л (от 90 до 1520 пмоль/л). Диапазон концентраций 17ОНП в основной группе варьировал от 67 до 26300 пмоль/л [21].

Возможности использования слюны для анализа стероидов продемонстрировала О. Фофанова (1989) в своей диссертации, защищенной на базе Института клинической эндокринологии Всесоюзного эндокринологического центра Академии медицинских наук СССР. В этом исследовании участвовали 30 детей допубертатного возраста, от 3 до 11 лет, с классической 21-гидроксилазной недостаточностью (вирильной формой) и 33 условно здоровых ребенка. Все дети были разделены на две группы: 1-я — с допубертатным костным возрастом, 2-я — с пубертатным. Парные пробы крови и слюны собирались исследователем 6 раз в течение суток: в 8:00, 12:00, 16:00, 20:00, 24:00, 4:00. Забор слюны пред-

шествовал забору крови. Пробы смешанной цельной слюны (по 4–6 мл) собирались детьми в центрифужную стеклянную пробирку. Методом РИА была выявлена сильная положительная корреляция между концентрациями тестостерона в обеих биологических жидкостях ( $r=0,766$ ;  $p<0,0001$ ). Сильная положительная корреляция была получена и при исследовании 17ОНП в парных пробах сыворотки и слюны ( $r=0,818$ ;  $p<0,0001$ ). Средние анализируемые концентрации стероидов в крови и слюне представлены в таблице 1.

Повторное исследование вышеуказанных показателей было проведено через 6 мес после коррекции терапии ГК. Отмечалась положительная динамика в виде снижения выраженности гиперандрогении и средней концентрации тестостерона и 17ОНП в крови и слюне. Результаты повторных исследований представлены в таблице 2.

Автор допустил использование слюны не только в диагностическом процессе, но также и для контроля лечения этого заболевания [22].

N. Shindo и соавт. (1990) определили наличие 8 стероидных гормонов: тестостерон, 17ОНП, 17ОН-прегненолон, прогестерон, прегненолон, 11-дезоксикортизол, кортизол и альдостерон в слюне методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с термоспреем у двух пациентов с ВДКН, получающих заместительную гормональную терапию, и у здорового добровольца. В своей работе авторы не указали, какой метод сбора слюны они использовали, а также не проводили количественный анализ [23].

M. Groshl и соавт. (2003) разработали референсные значения для кортизола, 17ОНП и прогестерона, исследовав данные параметры в слюне у 252 детей в возрасте от 4 дней до 15 лет. Сбор слюны проводился в 7:00, 13:00 и 19:00. Для этого использовались специальные наборы для сбора слюны Salivette с тампонами из полиэстера (компания-производитель Sarstedt) или для новорожденных детей с помощью модифицированной пустышки. В соске пустышки были проделаны отверстия, а полоски фильтровальной бумаги, используемой в карточках для проведения анализа методом сухих пятен крови, были помещены внутрь соски. Абсорбирующий материал не влиял на полученные результаты методом РИА. Были разработаны референсные значения для групп

Таблица 1. Средние анализируемые концентрации стероидов в крови и слюне

Тестостерон, нмоль/л						17-гидроксипрогестерон, нг/мл			
Общая группа		1 группа		2 группа		1 группа		2 группа	
Кровь	Слюна	Кровь	Слюна	Кровь	Слюна	Кровь	Слюна	Кровь	Слюна
3,94±0,23	0,192±0,011	2,41±0,19	0,142±0,014	4,95±0,32	0,218±0,015	131,5±13,2	2,96±0,40	120,3±9,6	3,87±0,41

Таблица 2. Средние анализируемые концентрации стероидов в крови и слюне при повторном обследовании через 6 месяцев после проведенной коррекции терапии ГК

Тестостерон, нмоль/л		17-гидроксипрогестерон, нг/мл	
Общая группа		2 группа	
Кровь	Слюна	Кровь	Слюна
1,48±0,18	0,075±0,049	8,8±1,04	0,61±0,11

детей старше 4 нед, 1–12 мес, 1–2 лет и 2–15 лет. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Для детей старше 1 года различий в определяемых анализатах в зависимости от пола выявлено не было ( $p=0,05$ ) [24].

A.Z. Juniarto и соавт. (2011) проводили сравнительный анализ содержания 17ОНП и андростендиона в крови и слюне методом ИФА. С этой целью у 24 пациентов с ВДКН в возрасте от 1,4 до 16,3 года собирали слюну с помощью специальных наборов для сбора слюны Salivette с тампонами из полиэстера (компания-производитель Sarstedt). Все пациенты получали заместительную терапию гидрокортизоном 12 мг/м<sup>2</sup>/сут, разделенную на 3 приема. Сбор слюны и крови осуществлялся приемом гидрокортизона. Исследователи получили положительную корреляцию содержания 17ОНП ( $R=0,929$ ,  $p<0,01$ ) и андростендиона ( $R=0,611$ ,  $p<0,01$ ) в слюне и крови [25].

Большой вклад внесла Ж.Е. Белая (2013), подтвердив в своей диссертации, защищенной на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, возможность использования слюны как альтернативного биоматериала для выявления гиперсекреции кортизола. В исследовании образцы были взяты у 255 человек (98 здоровых добровольцев с нормальным индексом массы тела

и 127 пациентов с ожирением, в том числе 10 человек с избыточной массой тела, которые имели клинические признаки эндогенного гиперкортицизма). Сбор образцов проводился в специальные наборы для сбора слюны Salivette с тампонами из полиэстера (компания-производитель Sarstedt). В результате исследования содержания свободного кортизола слюны, собранной в 23:00, был разработан референтный интервал (минимальный 0,5 нмоль/л, максимальный 14,5 нмоль/л) для здоровых добровольцев. Воспроизводимость определения свободного кортизола в вечерней слюне оценивалась при сравнении измерения уровня кортизола в двух образцах слюны. Всего два образца сдали 205 человек (410 образцов), статистически значимых различий между двумя тестами выявлено не было ( $p=0,12$ ). Коэффициент корреляции между двумя образцами составил  $R=0,785$  ( $p<0,0001$ ). Полученные в данном исследовании результаты используются для подтверждения эндогенного гиперкортицизма у детей и взрослых по сей день с минимальной погрешностью [26].

E. Jurgens и соавт. (2019) занимались одномоментным количественным определением 7 стероидов (андростендион, кортизон, кортизол, 11-дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 17ОНП и тестостерон) в слюне с помощью

Таблица 3. Референтные значения для кортизола, 17ОНП и прогестерона в слюне для разных возрастных групп

		Возраст				
		<4 нед (n=13)	1–12 мес	1–2 года	2–15 лет	
Кортизол, нмоль/л	Утро	Среднее значение (отклонение)	34,5 (8,5)	24,3 (12,0)	15,0 (10,8)	24,7 (8,5)
		Диапазон	20,4–48,3	11,3–50,8	5,8–42,2	3,0–54,9
	День	Среднее значение (отклонение)	30,5 (9,6)	11,5 (8,9)	6,2 (2,5)	8,0 (4,0)
		Диапазон	11,3–44,1	3,3–30,9	2,2–9,7	1,1–20,7
	Вечер	Среднее значение (отклонение)	27,5 (10,9)	3,8 (3,0)	1,6 (1,0)	1,7 (1,4)
		Диапазон	3,3–43,3	0,6–9,4	0,3–3,0	0,2–8,7
17ОНП, пмоль/л	Утро	Среднее значение (отклонение)	306 (75)	130 (41)	125 (41)	85 (49)
		Диапазон	168–402	84–198	63–195	6–225
	День	Среднее значение (отклонение)	322 (94)	112 (25)	67 (27)	58 (36)
		Диапазон	123–450	84–144	24–105	3–195
	Вечер	Среднее значение (отклонение)	163 (38)	63 (21)	40 (21)	27 (19)
		Диапазон	90–216	36–93	15–66	3–93
Прогестерон, пмоль/л	Утро	Среднее значение (отклонение)	677 (305)	235 (138)	115 (41)	137 (81)
		Диапазон	350–1320	89–525	60–169	29–601
	День	Среднее значение (отклонение)	423 (240)	102 (38)	63 (21)	101 (53)
		Диапазон	153–875	51–162	25–99	16–282
	Вечер	Среднее значение (отклонение)	381 (191)	122 (67)	52 (24)	77 (46)
		Диапазон	80–716	35–239	25–86	11–267

Таблица 4. Диапазон концентраций стероидов в слюне у 19 «здоровых» добровольцев младше 20 лет

Нг/мл	Андростендион	Кортизол	Кортизон	Тестостерон
Мужчины	0,08–0,25	0,93–4,4	4,5–9,8	0,12–0,23
Женщины	0,06–0,21	1,5–5,6	5,6–14	0,05–0,11

Таблица 5. Референсные интервалы для андростендиона и 17ОНП в слюне для детей 4–10 лет и для взрослых 16–51 года

Стероид		Референсные интервалы, пмоль/л		
		Утро	День	Вечер
Андростендион	Дети	10–123 (n=80)	<7–54 (n=77)	<7–42 (n=80)
	Взрослые	119–553 (n=57)	40–363 (n=57)	42–319 (n=59)
17ОНП	Дети	<110 (n=78)	<22 (n=76)	<20 (n=78)
	Взрослые	<170 (n=57)	<110 (n=56)	<67 (n=58)

ВЭЖХ МС/МС. Для этого исследования образцы собирались у 19 «здоровых» добровольцев младше 20 лет. Был выбран метод «прямого выплевывания слюны» в полипропиленовые ампулы. Основываясь на полученных результатах, были определены минимальная и максимальная концентрация для кортизола, кортизона, тестостерона и андростендиона. Полученные результаты представлены в таблице 4. Не было никаких существенных различий в зависимости от пола в вышеперечисленных анализах, за исключением тестостерона, который у мужчин был ожидаемо выше ( $p < 0,05$ ). В исследуемых образцах не удалось обнаружить 21-дезоксикортизол, 11-дезоксикортизол и 17ОНП. только в нескольких образцах их удалось определить в крайне низких концентрациях [27].

I. Vacić и соавт. (2019) провели мультицентровое исследование, в котором проводился сравнительный анализ содержания 5 стероидов: 17ОНП, андростендиона, тестостерона, 11-гидроксиандростендиона и 11-кетотестостерона в слюне и плазме крови у пациентов с классической 21-гидроксилазной ВДКН. В исследование были включены 78 детей в возрасте от 8 до 18 лет и группа контроля, сопоставимая по возрасту, полу и индексу массы тела. Слюна собиралась методом «пассивного слюнотечения» в полипропиленовый сосуд с одномоментным сбором венозной крови. Все дети получали заместительную терапию ГК: 72 пациента — гидрокортизон в суточной дозе от 4 до 27 мг/м<sup>2</sup>, 6 пациентов — преднизолон в суточной дозе от 3 до 4 мг/м<sup>2</sup> (в пересчете на гидрокортизон от 15 до 20 мг/м<sup>2</sup>). Концентрации гормонов в плазме и слюне были значительно выше у пациентов, чем в контроле ( $P < 0,001$ ) для 4 исследуемых стероидных гормонов (17ОНП, андростендион, 11-гидроксиандростендион и 11-кетотестостерон). У пациентов с ВДКН для всех 5 гормонов была обнаружена сильная корреляция между плазмой и слюной. Наиболее положительная корреляция отмечалась для концентрации андростендиона ( $r_s = 0,931$ ;  $P < 0,001$ ) и 11-кетотестостерона ( $r_s = 0,944$ ;  $P < 0,001$ ). Более слабая корреляция выявлена для концентрации тестостерона ( $r_s = 0,867$ ;  $P < 0,001$ ), 17ОНП ( $r_s = 0,871$ ;  $P < 0,001$ ) и 11-гидроксиандростендиона ( $r_s = 0,876$ ;  $P < 0,001$ ) [28].

B.P.H. Adriaansen и соавт. (2022) занялись разработкой референсных интервалов для 17ОНП и андростендиона у здоровых добровольцев. С этой целью была собрана слюна у 255 здоровых добровольцев в возрасте от 4 до 75 лет в 3 временных точках (с 7:00 до 8:00; с 15:00

до 16:00 и с 22:00 до 23:00). В выборку не вошли девочки 10–15 лет и мальчики 11–15 лет, так как активный пубертат в данных возрастных группах может влиять на итоговые показатели. Данные временные интервалы были выбраны с учетом стандартного приема заместительной терапии пациентами с ВДКН. Для сбора слюны применялся метод прямого стекания в специальный набор для сбора слюны (полипропиленовый флакон компании BD Biosciences). Анализ проводился с помощью ЖХ МС/МС. В результате были разработаны референсные значения для нескольких возрастных групп: с 4 до 10 лет с 16 до 51 лет. Полученные результаты представлены в таблице 5 [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контроль стероидного профиля у детей с ВДКН крайне важен для адекватного подбора заместительной терапии. Согласно клиническим рекомендациям, протокол наблюдения детей с ВДКН подразумевает определение уровня стероидов в крови в зависимости от возраста и степени компенсации основного заболевания 1 раз в 1–6 мес. Забор крови является «стрессорным» и крайне трудозатратным, особенно у детей первого года жизни. В связи с этим поиск альтернативного пути забора биоматериала для контроля проводимой терапии крайне важен. Согласно вышеизложенным исследованиям, слюна может быть хорошей альтернативой венозной крови для контроля проводимой терапии у пациентов с классической 21-гидроксилазной недостаточностью. Вместе с тем для разработки стандартизированного метода необходимы дальнейшие исследования в данной области.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Персонализация терапии врожденной дисфункции коры надпочечников на основе исследования стероидного профиля слюны» №123021000036-2.

**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

- Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы Эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. *Детская эндокринология: учебник*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Dedov II, Peterkova VA, Malievskij OA, Shirjaeva TJu. *Detskaja jendokrinologija: uchebnik*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)].
- Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 70-74. [Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in adulthood patients: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):70-74. (In Russ.)].
- Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (аденогенитальный синдром)» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 345-382. [Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>
- Nordenström A, Falhammar H, Lajic S. Current and novel treatment strategies in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(6):560-572. doi: <https://doi.org/10.1159/000522260>
- Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):337-352. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00655-w>
- Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev*. 2022;43(1):91-159. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>
- Объедкова Е.В. *Разработка схемы определения стероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных препаратов в биологических жидкостях методом ВЭТСХ*. Дис. ... канд. хим. наук. — Санкт-Петербург; 2014. 180 с. [Ob'edkova EV. *Razrabotka shemy opredeleniya steroidnyh hormonov i nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v biologicheskikh zhidkostyah metodom VETSCh* [dissertation]. Saint Petersburg; 2014. 180 p. (In Russ.)].
- Аносова Т.А. *Анализ распространенности неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в российской популяции и клинико-гормональные особенности заболевания у детей раннего возраста*. Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. 162 с. [Anosova TA. *Analiz rasprostranennosti neklassicheskoy formy deficita 21-gidroksilazy v rossijskoj populjacii i kliniko-gormonal'nye osobennosti zabolevanija u detej rannego vozrasta*. [dissertation]. Moscow; 2015. 162 p. (In Russ.)].
- Ионова Т.А., Калинин Н.И., Тюльпаков А.Н., Нижник А.Н. Сравнительный анализ эффективности методов иммуноанализа и тандемной масс-спектрометрии при ретестировании детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №2. — С. 12-18. [Ionova TA, Kalinchenko NI, Tiul'pakov AN, Nizhnik AN. The comparative assessment of the effectiveness of immunoanalysis and tandem mass spectrometry applied for re-testing the children with suspected congenital adrenal cortical hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(2):12-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359212-18>
- Riepe F, Krone N, Peter M, et al. Chromatographic system for the simultaneous measurement of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone and 18-hydroxycorticosterone by radioimmunoassay: reference data for neonates and infants and its application in aldosterone-synthase deficiency. *J Chromatogr B*. 2003;785(2):293-301. doi: [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00921-2](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00921-2)
- Munar A, Clinton Frazee C, Garg U. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) Method for the Quantification of Steroids Androstenedione, Dehydroepiandrosterone, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and Testosterone. *Journal of Chromatography B*. 2022;(785):451-457. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2565-1\\_40](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2565-1_40)
- Cavarzere P, Camilot M, Palma L, et al. Twenty years of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: Role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a second-tier test. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(3):255-263. doi: <https://doi.org/10.1159/000524170>
- Vats P, Dabas A, Jain V, et al. Newborn screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia. *Indian Pediatr*. 2020;57(1):49-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1703-3>
- Lennartsson A-K, Kushnir MM, Bergquist J, et al. Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Int J Psychophysiol*. 2012;84(3):246-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2012.03.001>
- Bellagambi FG, Lomonaco T, Salvo P, et al. Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *TrAC Trends Anal Chem*. 2020;124(3):115781. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115781>
- Wood P. Salivary steroid assays – research or routine? *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2009;46(3):183-196. doi: <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008208>
- Hofman LF. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr*. 2001;131(5):1621S-1625S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/131.5.1621S>
- Granger DA, Kivlighan KT, Fortunato C, et al. Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: Problems and solutions for collecting specimens. *Physiol Behav*. 2007;92(4):583-590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.004>
- Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res*. 1982;61(10):1158-1162. doi: <https://doi.org/10.1177/00220345820610100901>
- Walker RF, Hughes IA, Riad-Fahmy D. Salivary 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979;11(6):631-637. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1979.tb03118.x>
- Фофанова О.В. *Современные подходы к выбору эффективной гормональной терапии и ее контролю при врожденной дисфункции коры надпочечников у детей*. Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1989. [Fofanova O.V. *Sovremennye podhody k vyboru jeffektivnoj hormonal'noj terapii i ee kontrolju pri vrozhdennoj disfunkcii kory nadpocheknikov u detej* [dissertation]. Moscow; 1989. (In Russ.)].
- Shindo N, Yamauchi N, Murayama K, et al. Identification of 17-hydroxyprogesterone and other steroid hormones in saliva from a normal child and patients with congenital adrenal hyperplasia by plasmaspay liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 1990;4(4):171-174. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.1130040413>
- Gröschl M, Rauh M, Dörr H-G. Circadian rhythm of salivary cortisol, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clin Chem*. 2003;49(10):1688-1691. doi: <https://doi.org/10.1373/49.10.1688>
- Juniarto AZ, Goossens K, Setyawati BA, e. Correlation between androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in the saliva and plasma of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Singapore Med J*. 2011;52(11):810-813.
- Белая Ж.Е. *Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический WNT сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе*. Дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2014. [Belaya ZE. *Rannaya diagnostika endogenного giperkortitsizma. Kanonicheskiy WNT signal'nyy put' i izmenenie kostnogo metabolizma pri glyukokortikoidnom osteoporoze* [dissertation]. Moscow; 2014. (In Russ.)].
- Jurgens E, Knaven E, Hegeman E, et al. Quantitative Profiling of Seven Steroids in Saliva using LC-MS/MS. *J Appl Bioanal*. 2019;5(2):34-45. doi: <https://doi.org/10.17145/jab.19.006>
- Bacila I, Adaway J, Hawley J, et al. Measurement of salivary adrenal-specific androgens as biomarkers of therapy control in 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6417-6429. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem.2019-00031>
- Adriaansen BPH, Kamphuis JS, Schröder MAM, et al. Diurnal salivary androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in healthy volunteers for monitoring treatment efficacy of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(1):36-42. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14690>

Рукопись получена: 24.07.2023. Одобрена к публикации: 31.08.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Тюльпаков Михаил Анатольевич [Mikhail A. Tiulpakov]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 117036 Moscow, Dm. Ulyanova str., 11]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-8769>; SPIN-код: 5008-1202; e-mail: [tulpakov.mikhail@endocrincentr.ru](mailto:tulpakov.mikhail@endocrincentr.ru)

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

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN-код: 6727-9653; e-mail: [kalinnat@rambler.ru](mailto:kalinnat@rambler.ru)

**Безлепкина Ольга Борисовна**, профессор, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, professor, Doctor of Medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: [olga.bezlepkina@endocrincentr.ru](mailto:olga.bezlepkina@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Тюльпаков М.А., Нагаева Е.В., Калинченко Н.Ю., Безлепкина О.Б. Оценка стероидного профиля в слюне у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 102-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13328>

#### TO CITE THIS ARTICLE

Tiulpakov MA, Nagaeva EV, Kalinchenko NYu, Bezlepkina OB. A promising approach for therapy control in congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):102-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13328>

## ГАНГЛИОНЕЙРОМАТОЗ КИШЕЧНИКА КАК РАННЯЯ ЭКСТРАЭНДОКРИННАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2В ТИПА (МЭН 2В)

© Ю.В. Аверьянова<sup>1\*</sup>, Н.Ю. Калинин<sup>2</sup>, Д.Н. Бровин<sup>2</sup>, Е.Е. Петрайкина<sup>1</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Множественная эндокринная неоплазия 2В типа (МЭН 2В) является редким вариантом наследственных опухолевых синдромов, обусловленным герминальными мутациями в гене протоонкогена *RET*. Одним из компонентов синдрома являются множественные невриномы, раннему выявлению которых не всегда уделяется должное внимание. Нами представлено описание случая МЭН 2В, манифестировавшего в первые месяцы жизни проявлениями ганглионейроматоза кишечника. Заболевание дебютировало хроническими запорами, в том числе с эпизодами кишечной непроходимости, потребовавшими повторных хирургических вмешательств. МЭН 2В был заподозрен в возрасте 15 лет. На момент диагностики отмечалось повышение уровня кальцитонина в сыворотке (1041 пг/мл, норма <9,5 пг/мл), а также определялся узел в щитовидной железе (1,3×1,0×1,2 см, TIRADS 5), в последующем верифицированный как новообразование из С-клеток. При ДНК-диагностике в гене *RET* выявлен типичный для МЭН 2В патогенный вариант p.Met918Thr. Данных за феохромоцитому на момент обследования не получено. Пациенту проведена тиреоидэктомия с лимфаденэктомией. Обсуждаются трудности ранней диагностики спорадических случаев МЭН 2В в связи с неспецифичностью гастроинтестинальных проявлений заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** множественная эндокринная неоплазия тип 2В; медуллярная карцинома; ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта; *RET*.

## INTESTINAL GANGLIONEUROMATOSIS AS AN EARLY EXTRA-ENDOCRINE MANIFESTATION OF TYPE 2B MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

© Julia V. Averianova<sup>1\*</sup>, Nataliya Y. Kalinchenko<sup>2</sup>, Dmitry N. Brovin<sup>2</sup>, Elena E. Petryaykina<sup>1</sup>, Anatoly N. Tiulpakov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the Russian National Research Medical University named after. N.I. Pirogova, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkova, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN 2B) is a rare variant of hereditary tumor syndromes caused by germinal mutations in the proto-oncogene *RET*. One of the components of the syndrome is multiple neurinomas, the early detection of which is not always given due attention. We present a description of the case of MEN 2B, manifested in the first months of life by intestinal ganglioneuromatosis. The disease presented with chronic constipation, including episodes of intestinal obstruction that required repeated surgical interventions. MEN 2B was suspected at the age of 15. At the time of diagnosis, an increase in serum calcitonin levels was noted (1041 pg/ml, norm <9.5 pg/ml), and a node in the thyroid gland was also determined (1.3\*1.0\*1.2 see, TIRADS 5), subsequently verified as a neoplasm of C-cells. By DNA analysis, a pathogenic variant p.Met918Thr, typical for MEN2 B, was detected in the *RET* gene. No signs of pheochromocytoma were found at the time of investigation. The patient underwent a thyroidectomy with lymphadenectomy. The difficulties of early diagnosis of sporadic cases of MEN 2B due to the nonspecificity of gastrointestinal manifestations of the disease are discussed.

**KEYWORDS:** Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B; Carcinoma, Medullary; Ganglioneuromatosis of the Alimentary Tract; *RET*.

### ВВЕДЕНИЕ

Множественная эндокринная неоплазия 2В типа (МЭН 2В) является редким вариантом наследственных опухолевых синдромов, обусловленным герминальными мутациями в гене протоонкогена *RET*. Помимо феохромоцитомы и медуллярной карциномы щитовидной железы (МКЦЖ), являющихся проявлениями МЭН 2А и 2В, вариант 2В характеризуется также множественны-

ми невринами и нередко марфаноидным фенотипом. Выявление эндокринных компонентов синдрома МЭН 2В, как правило, не вызывает трудностей. В специализированных центрах доступны современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, позволяющие детектировать гормонально-активные образования на ранних этапах и осуществлять мониторинг пациентов в процессе лечения. Детекция герминальных мутаций в гене *RET* используется для выбора хирургической

тактики при МКЩЖ, причем выявление типичных для МЭН 2В патогенных вариантов является показанием для операции в наиболее ранние сроки [1].

Что касается неэндокринных компонентов синдрома, то они могут быть не столь очевидны и сами по себе редко являются поводом для подозрения на МЭН 2В и проведения уточняющей диагностики. В настоящей статье нами представлено описание случая МЭН 2В, манифестировавшего в первые месяцы жизни проявлениями ганглионейроматоза кишечника.

### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка, на текущий момент возраст 16 лет 3 мес.

От 2-й беременности, протекавшей без осложнений. Роды 1-е, срочные, вес при рождении 4050 г, длина 54 см. Наследственность: мать — рак грудной железы (операция).

С рождения у ребенка отмечены запоры (неотхожде-ние мекония в 1-е сутки жизни) и увеличение размеров живота. В течение первого года жизни трижды госпитализирована в инфекционный стационар по поводу кишечной инфекции.

1 год 3 мес: кишечная непроходимость, экстренная операция — ревизия брюшной полости, наложена колостомы на восходящий отдел толстой кишки. На операции выявлено расширение толстой кишки на всем протяжении, что расценено как болезнь Гиршпрунга.

1 год 7 мес: повторная лапаротомия, при гистологическом исследовании — нейронная дисплазия толстой кишки.

3 года 7 мес: релапаротомия, колэктомия, формирование илеоректального анастомоза.

5–10 лет: повторные бужирования суженного анастомоза без стойкого эффекта.

11 лет — имплантация туннелированного катетера в систему нижней полой вены с целью проведения парентерального питания, лечение осложнено тромбозом. Катетер удален через 6 мес.

12 лет 8 мес: релапаротомия, разобщение илеоректального анастомоза, выведение терминальной илеостомы; по данным гистологии установлен ганглионейроматоз толстой и тонкой кишки, с более выраженными изменениями в толстой кишке.

15 лет 3 мес: заподозрен МЭН 2В; УЗИ щитовидной железы — узловое образование размерами 1,3×1,0×1,2 см, TIRADS 5; кальцитонин в крови — 1041 пг/мл (норма <9,5 пг/мл); пункционная биопсия — новообразование щитовидной железы из С-клеток (диагностическая категория Bethesda VI), метастатические изменения ткани лимфатического узла; кальцитонин в смыве иглы при биопсии лимфоузла >2000 пг/мл. ДНК-анализ (лимфоциты крови пробанда) — патогенная гетерозиготная мутация в гене *RET* (NM 020975.6) с.2753T>C (p.Met918Thr); у матери изменений в гене *RET* не выявлено.

15 лет 4 мес: рост — 134,2 см (SDS=-4,6), вес — 32,5 кг (SDS индекса массы тела -0,9), марфаноподобный фенотип отсутствует, «полные» губы, деформация стоп по типу *pes cavus*, АД — 100/70 мм рт. ст., половое развитие по Таннеру В2Р2. УЗИ надпочечников: патологии не выявлено. Экскреция метанефринов с мочой: метанефрин — 411 мг/сут (25–312), норметанефрин — 323 мг/сут (35–445).

15 лет 5 мес: 2-этапная операция — тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией справа, боковая лимфаденэктомия слева; назначена левотироксин 50 мкг/сут.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые термин «МЭН 2В» был упомянут в статье G. Chong и соавт. в 1975 г. [2]. Между тем сочетание основных компонентов синдрома (феохромочитома, МКЩЖ и множественные невриномы) было описано еще в 1966 г. E. Williams и D. Pollock [3], и несколькими годами позже был представлен случай со схожей симптоматикой и марфаноидным фенотипом [4].

Заблевание обусловлено герминальными мутациями в гене *RET*, что впервые было показано R. Hofstra и соавт. [5], выявившими миссенс-вариант Met918Thr у всех обследованных ими 9 пациентов с МЭН 2В. Мутация Met918Thr затрагивает С-концевой тирозинкиназный домен *RET* и обнаруживается при МЭН2В в подавляющем большинстве случаев, однако описаны и другие редкие варианты (Ser904Cys, Ser922Tyr), локализующиеся в том же функциональном домене белка [6, 7].

Изменения желудочно-кишечного тракта как компонент синдрома МЭН 2В были описаны еще в ранних публикациях, посвященных данному заболеванию. J. Carney и соавт. проанализировали 16 случаев синдрома МЭН 2В, диагностированных в клинике Мейо, и документировали клинические и (или) морфологические изменения у всех 16 пациентов [8]. Авторы констатировали, что морфологические признаки ганглионейроматоза могут определяться на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Обращал на себя внимание также тот факт, что гастроинтестинальная симптоматика в 10 из 16 случаях отмечалась уже на первом году жизни. Типичными жалобами были хронические запоры (у 4 потребовавшие хирургического вмешательства), боли и вздутие живота. Показательно, что у 12 из 16 пациентов именно эти симптомы доминировали в клиническом течении и предшествовали выявлению эндокринных компонентов синдрома [8].

В структуре синдрома МЭН 2В характеризуется наиболее агрессивным течением, и для предотвращения метастазирования МКЩЖ рекомендовано проведение профилактической тиреоидэктомии в ранние сроки (в первые месяцы жизни) [1]. Если речь не идет уже об установленных случаях заболевания в семье, когда тестирование на мутацию Met918Thr может быть проведено уже при рождении, заподозрить диагноз в раннем возрасте сложно, и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ганглионейромы слизистых полости рта и хронические запоры) могут быть единственным поводом для специализированного обследования. Несмотря на большой опыт, накопленный на протяжении более чем 50 лет с момента первого описания МЭН 2В, ранняя диагностика заболевания по-прежнему сопряжена с определенными трудностями. G. Mirra и соавт. представили описание 3 детей (17 мес, 17 мес и 6 лет), поводом для обследования которых послужил комплекс неспецифических жалоб, при этом у всех 3 отмечались запоры [9]. У 2 младших детей (17 мес) МЭН 2В был диагностирован случайно

при проведении NGS-тестирования на синдромальную патологию. У третьего ребенка ген *RET* был проанализирован прицельно, но уже после выявления значимого повышения уровня кальцитонина в крови [9].

В представленном нами наблюдении в семейном анамнезе не было указаний на синдром МЭН, и, учитывая данные анализа гена *RET* у матери, можно с большой вероятностью говорить о возникновении у пробанда мутации Met918Thr *de novo*. Последнее не является редкостью и, по данным литературы, отмечается приблизительно в 50% случаев МЭН 2В [10]. Отсутствие семейной настороженности, безусловно, явилось одной из причин поздней диагностики МЭН 2В у обследованного нами пациента, хотя проявления гастроинтестинального компонента синдрома, вероятно, присутствовали уже при рождении (мекониальный илеус). Последующее течение процесса и признаки болезни Гиршпрунга по результатам биопсии кишки также могли быть основанием для исключения патологии, связанной с геном *RET*. К сожалению, МЭН 2В был диагностирован уже при наличии определяемого по УЗИ узлового образования в щитовидной железе, высокого уровня кальцитонина в крови и в смывах из биоптатов лимфатических узлов. Последующее наблюдение позволит оценить успешность радикальной тиреоидэктомии. Параллельно будет продолжено наблюдение за состоянием надпочечников. На момент написания статьи отмечено умеренное повышение уровня метанефрина при отсутствии визуализирующихся образований надпочечников.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный нами случай и литературные данные свидетельствуют о ранней манифестации ганглионейроматоза желудочно-кишечного тракта при синдроме МЭН 2В. Учитывая, что, с одной стороны, гастроинтестинальная симптоматика при данном заболевании неспецифична, а с другой — агрессивность течения МКЦЖ диктует необходимость установления диагноза в максимально ранние сроки, считаем целесообразным проведение скрининга на частую мутацию в гене *RET* (Met918Thr) у детей с хроническими запорами неясной этиологии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>
- Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1975;35(3):695-704. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197503\)35:3<695::AID-CNCR2820350323>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197503)35:3<695::AID-CNCR2820350323>3.0.CO;2-W)
- Williams ED, Pollock DJ. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. *J Pathol Bacteriol*. 1966;91(1):71-80. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1700910109>. PMID: 4957444
- Cunliffe WJ, Hudson P, Fulthorpe JJ, et al. A calcitonin-secreting medullary thyroid carcinoma associated with mucosal neuromas, marfanoid features, myopathy and pigmentation. *Am J Med*. 1970;48(1):120-126. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(70\)90106-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(70)90106-3)
- Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al. A mutation in the *RET* proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994;367(6461):375-376. doi: <https://doi.org/10.1038/367375a0>
- Menko FH, van der Looij RB, de Valk IA, et al. Atypical MEN type 2B associated with two germline *RET* mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):393-397. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8136>
- Kitamura Y, Scavarda N, Wells SA Jr, et al. Two maternally derived missense mutations in the tyrosine kinase domain of the *RET* protooncogene in a patient with *de novo* MEN 2B. *Hum Mol Genet*. 1995;4(10):1987-1988. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.10.1987>
- Carney JA, Go VL, Sizemore GW, Hayles AB. Alimentary-tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. *N Engl J Med*. 1976;295(23):1287-1291. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197612022952304>
- Mirra G, Deodati A, Amodeo ME, et al. The importance of extra-endocrine features at infancy in multiple endocrine neoplasia type 2B for early diagnosis. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(S2): 66. doi: <https://doi.org/10.1159/000525606>
- Carlson KM, Bracamontes J, Jackson CE, et al. Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Am J Hum Genet*. 1994;55(6):1076-1082.

Рукопись получена: 26.04.2023. Одобрена к публикации: 15.06.2023. Опубликовано online: 31.12.2023.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Аверьянова Юлия Валентиновна, к.м.н. [Julia V. Averianova, MD, PhD]; e-mail: a10276@yandex.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitry N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3734-6510>; SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petryaykina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet\_morozko@mail.ru

**Тюльпак** Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tyulpakov, MD, PhD];  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: [anatolytyulpakov@gmail.com](mailto:anatolytyulpakov@gmail.com)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Аверьянова Ю.В., Калинин Н.Ю., Бровин Д.Н., Петряйкина Е.Е., Тюльпак А.Н. Ганглионейроматоз кишечника как ранняя экстраэндокринная манифестация множественной эндокринной неоплазии 2В типа (МЭН 2В) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 109-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13302>

**TO CITE THIS**

Averyanova YuV, Kalinchenko NYu, Brovin DN, Petryaykina EE, Tyulpakov AN. Intestinal ganglioneuromatosis as an early extra-endocrine manifestation of type 2B multiple endocrine neoplasia. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):109-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13302>

## РЕПЛИКАТИВНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА

© Р.К. Михеев<sup>1\*</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>1</sup>, М.С. Панкратова<sup>1</sup>, Е.В. Логинова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** В 2025 г. исполняется 100 лет со времени публикации первого в мире описания необычного симптомокомплекса, по современным данным, обусловленного геномными аномалиями и дисгенезией гонад с исходом в гипергонадотропный гипогонадизм, — синдрома Тернера. Тотальный эстрогенный дефицит запускает у пациенток комбинацию сочетанной патологии, что, в свою очередь, указывает на необходимость персонализированной оценки маркеров репликативного клеточного старения у данной категории пациенток.

**ЦЕЛЬ.** Изучить особенности маркеров репликативного клеточного старения (длина теломер лейкоцитов) и биохимических показателей (липидный профиль, кальциево-фосфорный обмен, функциональная активность щитовидной железы, маркеры цитолиза и холестаза, углеводный обмен, азотистый обмен, электролиты, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) у женщин с синдромом Тернера.

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

В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 26 женщин (13–40 лет) с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе синдрома Тернера (45,X0; 45,X/46,XX; 45,X/46,X,r(X)), 26 женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) (18–39 лет) и 24 здоровые женщины репродуктивного возраста (15–49 лет).

Пациенткам проведен лабораторный генетический (длина теломер лейкоцитов), биохимический анализы крови (гликемия венозной плазмы натощак, мочевины, креатинина, общий/прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, триглицериды, общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов высокой и низкой плотности, общий/ионизированный кальций, фосфор, витамин D, натрий/калий/хлориды, ФСГ, гликированный гемоглобин).

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

Антропометрическое исследование — длина тела, масса тела.

Оценка длины теломер лейкоцитов — методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (алгоритм Flowfish). Программа IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows).

### РЕЗУЛЬТАТЫ.

1. Женщины с синдромом Тернера имеют достоверно более низкую среднюю длину теломер (8,22 кБ [6,63–9,30]), чем пациентки с ПНЯ (10,34 кБ [8,41–13,08]),  $p < 0,001$ , и здоровые пациентки репродуктивного возраста (10,77 кБ [9,95–13,16]),  $p > 0,05$ .
2. Длина теломер прямо и статистически достоверно коррелирует с длительностью приема менопаузальной гормональной терапии у женщин с ПНЯ ( $p = 505$ ;  $p < 0,001$ ).
3. Пациентки с синдромом Тернера имеют более выраженную склонность к дефициту нативной формы витамина D ( $p < 0,001$ ), дислипидемии ( $p = 0,01$ ); повышению лабораторных показателей холестаза, цитолиза, уровней фосфора и ФСГ ( $p < 0,001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Синдром Тернера является серьезным генетическим заболеванием, приводящим не только к первичному бесплодию, но и снижению качества/продолжительности жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Тернера; преждевременная недостаточность яичников; кариотип; теломеры; биохимический анализ.

## REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL AGEING MECHANISMS AMONG FEMALES WITH TURNER SYNDROMES

© Robert K. Mikheev<sup>1\*</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Olga R. Grigoryan<sup>1</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>1</sup>, Maria S. Pankratova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Loginova<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia



**BACKGROUND:** 2025 is going to be the 100<sup>th</sup> anniversary of the first historical description of Turner syndrome — complex of genomic abnormalities, congenital gonadal disruption and hypergonadotropic hypogonadism. Total estrogenic deficiency triggers development of age-related comorbidities. There is no doubt that personalized search for replicative markers of cellular aging among females with Turner syndrome is needed.

**AIM:** To evaluate features of replicative (telomere length) and biochemical (lipid profile, calcium-phosphate album, thyroid hormones, markers cytolysis and cholestasis, carbohydrate metabolism, nitrogenic metabolism, electrolytes, FSH) markers among females with Turner syndrome.

**MATERIALS AND METHODS.** Research has been provided in collaboration between Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health and Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Centre in the period since 10.01.2021 until 01.08.2022.

Females with non-iatrogenic hypergonadotropic hypogonadism caused by Turner syndrome (45,X0; 45,X/46,XX; 45,X/46,X,r(X); 13–40 y.o.; n=26) and primary ovarian insufficiency (18–39 years=26); healthy females of reproductive age (15–49 y.o.; n=24).

Patients have undergone laboratory genetic (leucocyte telomere length), biochemical (fasting glycaemia, urea, creatinine, common/conjugated bilirubin, ALT, AST, gamma-glutamyl transferase, triglycerides, HDL-P, LDL-P, common cholesterol, common/ionized calcium, phosphate, vitamin D, sodium/potassium/chlorides, FSH, HbA1c) analyses.

Body measurements — body mass, body height.

DNA extraction — provided with Qiagen DNA blood mini kit (Germany).

Leukocyte telomere length — with real-time polymerase chain reaction PCR (Flow-fish).

Soft program IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows).

### RESULTS.

1. Females with Turner syndrome have significantly lower mean telomere length (8,22 kB [6,63–9,30]) than with primary ovarian insufficiency (10,34 kB [8,41–13,08], **p<0,001**) and healthy reproductive age females (10,77 kB [9,95–13,16], **p>0,05**).
2. Telomere length correlates directly and significantly with longevity of menopausal hormonal therapy among females with primary ovarian insufficiency ( $\rho = 505$ ; **p<0,001**).
3. Patients with Turner syndrome are inclined to vitamin D deficiency (**p<0,001**), dyslipidemia (**p=0,01**); increase of levels of aminotransferases, cholestasis markers, phosphate and FSH (**p<0,001**).

**CONCLUSION.** Turner syndrome is serious genetic disease that leads not only to infertility but to significant decrease of quality/life longevity out of “healthy aging” conception.

**KEYWORDS:** Turner syndrome; primary ovarian insufficiency; karyotype; telomeres; biochemical analysis.

## ОБОСНОВАНИЕ

За прошедшее столетие с момента первого описания профессором Н.А. Шерешевским внешних проявлений симптомокомплекса, включающего низкорослость, отсутствие вторичных половых признаков, короткую шею с крыловидными складками, низкий рост волос, микрогнатию, высокое небо и гипертелоризм сосков [1], клиницистами и цитогенетиками многих стран были определены фундаментальные вехи развития синдрома Тернера (СТ). В 1938 г. американский эндокринолог и по совместительству сотрудник Медицинского колледжа Университета Оклахомы (г. Оклахома-Сити, штат Оклахома, США) Генри Тернер (1892–1970) дополнил данный симптомокомплекс вальгусной деформацией локтевых суставов и дисгенезией яичников, благодаря чему его фамилия навсегда запечатлена в истории [2]. Таким образом, успехи советской и американской эндокринологических школ ознаменовали свершение первого исторического (клинико-описательного) этапа изучения данного синдрома. Принципиально новый, цитогенетический, этап, продолжающийся в наши дни, начался с сенсационной статьи руководителя лаборатории Medical Research Council (Харуэлл, графство Оксфордшир, Великобритания) Чарльза Эдмунда Форда (1912–1999) [3], который впервые определил моносомию по X-хромосоме (45,X0) как первопричину формирования классического варианта СТ. Нельзя забывать,

что многогранность, мозаичность и нередкая стертость клинических проявлений (всего — около 60 фенотипических вариантов) зачастую приводят к поздней и случайной диагностике; например варианты 46,X,i(Xq) + мозаики с линиями клеток i(Xq); 46,X,del(Xq) + мозаики с линиями клеток del(Xq); 45X0/46XY; 45X/46XX [4]. Кроме того, в середине 2000-х годов D. Keefe и соавт. [5] в ходе исследований *in vitro* наблюдали процесс формирования хромосомных/геномных aberrаций, включавший в себя нарушение переплетения двух хроматид (хиазм) в профазе мейоза, аномалию веретена деления и укорочение концевых участков хромосом — **теломер**.

**Теломеры** (от др.-греч. τέλος — конец + μέρος — часть) служат концевыми структурами ДНК, состоящими из tandemных повторов нуклеотидных последовательностей TTAGGG на 3'-конце, в частности TPP1 [6]. Стабильность ДНК теломер поддерживается ревертазно-активным высокорегулируемым клеточным ферментом **теломеразой** [7], защищающей хромосомную ДНК от различных повреждений в течение всего клеточного цикла. По данным L. Gaydos и соавт. (2020), статистически значимое протективное влияние на теломеры было обнаружено у эстрогенов *in vitro* [8], что подтверждается достижением более выраженной длины теломер к концу пубертата у женщин по сравнению с мужчинами (исходный показатель при рождении: 7,01±0,03 kb против 6,87±0,04, наблюдение: 6,79±0,03 против 6,65±0,03, **P=0,005**) [9].

Характерная для классического кариотипа 45,X0 внутриутробная дисгенезия гонад, сопровождающаяся апоптозом предшественников половых клеток и заменой на волокнистую соединительную ткань (т.н. «гонадный тяж»), приводит к развитию врожденной преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и тяжелого неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма [10]. На фоне первичной аменореи у пациенток с СТ также развивается тотальный эстрогенный дефицит, чреватый стремительным развитием заболеваний, ассоциированных со старением (атеросклероз, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые, неврологические, костно-мышечные заболевания) [11]. Эстрогенный дефицит при СТ — прямое показание к инициации пожизненной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [12].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности маркеров репликативно-клеточного старения (длина теломер лейкоцитов) и биохимических показателей (липидный профиль, кальциево-фосфорный обмен, функциональная активность щитовидной железы, маркеры цитолиза и холестаза, углеводный обмен, азотистый обмен, электролиты, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) у женщин с СТ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### Место и время проведения исследования

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

#### Дизайн исследования

В одномоментном сравнительном исследовании все-го приняли участие 76 женщин, из них:

- 26 женщин (13–40 лет) с СТ (45,X0; 45,X/46,XX; 45,X/46,X,r(X)), получавших ЗГТ в циклическом режиме с дозой эстрогенового компонента 2 мг и дидрогестерона 10 мг.
- 26 женщин (18–39 лет) с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), получавших ЗГТ в циклическом режиме с дозой эстрогенового компонента 2 мг и дидрогестерона 10 мг.
- 24 здоровые женщины репродуктивного возраста.

#### Изучаемые популяции пациентов

Пациентки с СТ, получающие заместительную терапию половыми стероидами.

**Критерии включения:** пациентки женского пола паспортного возраста 13–40 лет; кариотип 45,X0; 45,X/46,XX; 45,X/46,X,r(X) — по данным медицинской документации. В анамнезе — факт получения ЗГТ в циклическом режиме с дозой эстрогенового компонента 2 мг и дидрогестерона 10 мг в течение не менее 5 лет. Пациентки (при недостижении возраста 18 лет — их родители) подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

#### Критерии не включения.

- Кариотип 45,XY.
  - После перенесенной химиотерапии.
  - После перенесенной лучевой терапии.
  - После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
  - Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
    - нарушения функции щитовидной железы;
    - наличие официально задокументированных психических расстройств;
    - наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
    - нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2);
    - сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)).
- Способ формирования выборки — сплошной.

#### Пациентки с установленным диагнозом

**«Преждевременная недостаточность яичников», получающие заместительную терапию половыми стероидами >5 лет.**

**Критерии включения:** пациентки женского пола паспортного возраста 18–39 лет, находящиеся в состоянии аменореи длительностью не менее 5 лет; подтвержденный медицинской документацией факт получения ЗГТ в циклическом режиме с дозой эстрогенового компонента эстрадиола 2 мг и дидрогестерона 10 мг в течение не менее 5 лет. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

#### Критерии не включения.

- Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:
    - после перенесенных хирургических вмешательств (кастрации);
    - после перенесенной химиотерапии;
    - после перенесенной лучевой терапии;
    - после комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
  - Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
    - генетическая патология репродуктивной системы (СТ, кариотип 45,X0/XY);
    - эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
    - нарушения функции щитовидной железы;
    - наличие официально задокументированных психических расстройств;
    - наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
    - нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2);
    - сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА).
  - Другие физиологические состояния репродуктивной системы:
    - беременность;
    - период грудного вскармливания.
- Способ формирования выборки — произвольный.

### Здоровые женщины репродуктивного возраста без заболеваний репродуктивной системы.

**Критерии включения:** пациентки женского пола с сохраненным менструальным циклом; уровень ФСГ в фолликулярную фазу — в пределах 2,0–11,6 МЕ/л. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

#### Критерии невключения.

1. Наличие физиологической менопаузы в анамнезе.
  2. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе:
    - 2.1. после перенесенных хирургических вмешательств (кастрации);
    - 2.2. после перенесенной химиотерапии;
    - 2.3. после перенесенной лучевой терапии;
    - 2.4. после комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
  3. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе:
    - 3.1. генетическая патология репродуктивной системы (СТ, кариотип 45,X0/XY);
    - 3.2. наличие аутоиммунной менопаузы в анамнезе (в исходе первичной недостаточности яичников);
    - 3.3. эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперплазия эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза);
    - 3.4. нарушения функции щитовидной железы;
    - 3.5. наличие официально задокументированных психических расстройств;
    - 3.6. наличие официально задокументированных злокачественных новообразований;
    - 3.7. нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2);
    - 3.8. сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА).
  4. Другие физиологические состояния репродуктивной системы:
    - 4.1. беременность;
    - 4.2. период грудного вскармливания.
- Способ формирования выборки — произвольный.

#### Описание вмешательства

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

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

Антропометрическое исследование — длина тела, масса тела.

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

#### Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное сравнительное ретроспективное исследование.

#### Статистический анализ

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

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Количественные

показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q^1–Q^3$ ). При нормальном распределении — средними значениями и стандартным отклонением. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Анализ многопольных таблиц сопряженности выполнялся с помощью точного критерия Фишера. Корреляция между переменными была проверена с помощью корреляционного анализа по методу р Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ эндокринологии (№11 от 22.07.2021).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторные (биохимические и генетические) данные пациенток с неятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом в исходе СТ (кариотип 45,X0) представлены в табл. 1.

С целью более наглядного сопоставления длин теломер у исследуемых групп (СТ/ПНЯ) в качестве референсных показателей мы также привели аналогичные показатели здоровых женщин репродуктивного возраста (контрольная группа, n=24). Медиана возраста в данной группе составила 36,5 [28,5–40,5] года, ИМТ — 21,8 [20,2–27,2] кг/м<sup>2</sup>, ФСГ — 5,8 [4,6–8,6] мМЕд/л, длина теломер — **10,77 кБ [9,95–13,16], минимум — 8,78, максимум — 14,91.**

Все пациентки с ПНЯ (n=26) с момента установления данного диагноза получали ЗГТ, средний срок приема составил 3,0 [2,0–5,5] года.

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи длины теломер и длительности приема ЗГТ у женщин с ПНЯ. Установлена прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной силы ( $p=505$ ;  $p<0,001$ ).

Исходя из вышеуказанного анализа данных, наблюдаемую зависимость такого маркера клеточного старения, как длина теломер, от количества лет приема ЗГТ можно описать прогностической моделью (уравнением) линейной регрессии:

$$Z_{\text{Длина теломер оконч. кБ}} = 0,216 \times X_{\text{прием ЗГТ, лет}} + Y_{\text{Длина теломер начальная}} \text{ кБ} + 9,49$$

При увеличении приема ЗГТ на 1 год следует ожидать увеличения длины теломер на 0,216 ( $p<0,001$ ) кБ.

Подтверждение данной прогностической модели хорошо прослеживается у пациенток с ПНЯ, длина теломер которых (на фоне приема ЗГТ) оказалась приближена к референтным нормам здоровых женщин (10,34 [8,41–13,08] у женщин с ПНЯ и 10,77 [9,95–13,16] у здоровых женщин,  $p>0,05$ ).

Таблица 1. Данные пациенток с синдромом Тернера (45,X0) и ПНЯ

Параметр	Женщины с СТ (n=26)	Группа 2 ПНЯ (+) (n=26)	p
Возраст, лет #	22,0±7,9	33,7±7,2	<0,001*
Возраст, лет ##	20,5 [15,0–27,75]	35,5 [28,0–39,0]	<0,001*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> #	24,0±4,7	23,5±4,3	0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ##	24,1 [19,3–27,4]	21,8 [19,9–27,8]	0,9
Сахарный диабет/предиабет, %	23,0	3,8	0,09
Гипотиреоз, %	11,5	15,4	1,0
Альбумин, г/л#	43,9±2,2	44,4±2,5	0,4
Мочевина, ммоль/л #	5,1±1,4	6,7±2,0	0,016*
Мочевина, ммоль/л##	4,7 [3,8–6,5]	6,3 [5,0–7,4]	0,016*
Билирубин общий, ммоль/л#	8,8±4,9	9,5±7,2	0,1
Билирубин прямой, ммоль/л#	3,9±1,8	4,4±2,2	0,3
Глюкоза натощак, ммоль/л#	4,9±0,8	4,8±0,7	0,5
ТГ, ммоль/л#	1,12±0,41	0,92±1,11	0,009*
ТГ, ммоль/л##	1,10 [0,89–1,66]	0,84 [0,65–1,03]	0,009*
ХС ЛПВП, ммоль/л#	1,31±0,35	1,74±0,55	0,004*
ХС ЛПВП, ммоль/л##	1,26 [1,01–1,96]	1,84 [1,66–2,12]	0,004*
ОХС, ммоль/л##	5,1 [4,5–5,4]	4,7 [4,3–5,1]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л#	3,22±0,88	2,67±0,71	0,01*
Кальций общий, ммоль/л#	2,34±0,09	2,33±0,08	0,9
Кальций ионизированный, ммоль/л#	1,10±0,04	1,09±0,04	0,3
Фосфор, ммоль/л#	1,46±0,22	1,18±0,13	<0,001*
АЛТ, ЕД/л#	28,67±10,214	13,6±3,5	<0,001*
АЛТ, ЕД/л##	29,0 [21,0–35,0]	13,0 [10,0–15,0]	<0,001*
АСТ, ЕД/л#	24,38±5,686	16,5±2,3	<0,001*
АСТ, ЕД/л##	22,5 [19,0–32,5]	16,5 [15,0–19,0]	<0,001*
ГГТ, ЕД/л#	34,81±22,72	18,3±4,28	<0,001*
ГГТ, ЕД/л##	27,0 [18,5–39,5]	16,0 [13,0–19,5]	<0,001*
25(ОН)вит. D, нг/мл#	16,31±6,3	34,06±13,2	<0,001*
25(ОН)вит. D, нг/мл##	15,05 [12,05–23,77]	27,80 [23,15–41,10]	<0,001*
Натрий, ммоль/л#	139,0±3,0	137,9±2,9	0,1
Калий, ммоль/л#	4,0±1,2	4,8±1,1	0,002*
Хлориды, ммоль/л#	103,0±1,8	104,5±1,4	0,06
ФСГ, мМЕд/л##	107,0 [103,2–110,5]	92,0 [91,0–95,0]	<0,001*
ТТГ, мЕд/л#	2,6±0,73	3,6±1,49	0,7
ТТГ, мЕд/л##	2,25 [1,84–2,97]	2,05 [1,32–3,51]	0,7
HbA <sub>1c</sub> %#	5,48±0,43	5,45±0,38	0,7
Длина теломер (кБ) ##	8,22 [6,63–9,30]	10,34 [8,41–13,08]	<0,001*
Min,max	5,61–12,40	6,71–14,40	

Данные представлены в виде средних и стандартного отклонения (#) и/или медианы и интерквартильного размаха (##), а также относительных частот (%).

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

Алгоритм расчета данных — см. раздел «Статистический анализ».

**Примечание:** ИМТ — индекс массы тела, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, HbA<sub>1c</sub> — glycated hemoglobin — гликированный гемоглобин, кБ — килобаза (число тысяч пар азотистых оснований).

Таблица 2. Длина теломер в возрастных группах исследуемых

Возрастные группы, длина теломер	Исследуемые группы		p
	СТ (n=26)	ПНЯ (n=26)	
13–18 лет % (n) Длина теломер Me [25–75%]	<b>42,3 (11)</b> 8,20 [6,28–8,74]	3,8 (1) 10,00 [10,00–10,00]	<0,001*
19–29 лет % (n) Длина теломер Me [25–75%]	34,6 (9) 8,40 [6,27–9,77]	26,9 (7) 9,25 [8,40–14,40]	<0,001*
30–39 лет % (n) Длина теломер Me [25–75%]	23,1 (6) 8,11 [7,22–10,35]	<b>53,9 (14)</b> 10,37 [8,09–11,56]	<0,001*
40–49 лет % (n) Длина теломер Me [25–75%]	0 –	15,4 (4) 11,74 [9,90–13,93]	–

\* — различия статистически значимы.

У пациенток с СТ по сравнению с ПНЯ, согласно табл. 1, отмечается статистически значимая тенденция к более низкому уровню липопротеинов высокой плотности (**p=0,004**), витамина D (**p<0,001**) при более высоком уровне фосфора сыворотки вплоть до верхней границы референсных значений (**p<0,001**); более высокому уровню трансаминаз, лабораторным показателям холестерина (ГТТ), триглицеридов, ФСГ (**p<0,001**), липопротеинов низкой плотности (**p=0,01**). Также была проведена стратификация показателей длины теломер в исследуемых группах по возрастному критерию (см. табл. 2)

## ОБСУЖДЕНИЕ

СТ — генетическое заболевание, которое выявляется у 50 из 100 000 новорожденных девочек и отрицательно влияет на прогноз продолжительности и качества жизни [13]. Соматический статус при данном заболевании разнообразен, всегда имеет коварный и необратимый характер за счет сопутствующих кардиоваскулярных (двухстворчатый аортальный клапан, коарктация аорты, удлинение интервала Q–T), ортопедических (аномальная низкорослость, сколиотические деформации позвоночника), оториноларингологических (тугоухость вплоть до глухоты), патологий, а также нарушений мочевыводящей (почечные мальформации), репродуктивной (первичная аменорея, в ряде случаев — задержка полового развития), эндокринной (метаболический синдром, хронический аутоиммунный тиреоидит, дефицит витамина D, остеопороз) и других систем [14].

### Репрезентативность выборок

В оригинальном исследовании задействован относительно малый объем выборки, что объясняется редкой встречаемостью гипергонадотропного гипогонадизма дисгенетического (СТ) и аутоиммунного характера (ПНЯ) в общей популяции. Кроме того, на итоговый объем выборки серьезным образом повлиял принцип строгого соблюде-

ния критериев включения и (по данным анамнеза и катанеза) во избежание искажения конечных результатов.

### Сопоставление с другими публикациями

Еще задолго до внедрения современных принципов научной методологии проводились исследования, посвященные сердечно-сосудистым рискам у пациенток с СТ. Согласно данным многолетнего (с 1977 по 2017 г.) клинического исследования на базе кардиохирургической клиники Mayo Clinic Rochester, из группы, состоящей из 281 пациентки, отобраны 51 пациентка (средний возраст — 28 лет, вариабельность от 8 до 41), прошедшая по крайней мере 1 плановое кардиохирургическое вмешательство [15]. Данное исследование наглядно иллюстрирует факт наличия у пациенток с СТ (45,X0) обширного спектра сочетанных терапевтических и кардиохирургических патологий, в т.ч. их комбинаций [15]. Кроме того, наличие СТ ухудшает прогноз пациенток в отношении состояния углеводного обмена: по данным S.M. Davis и M.E. Geffner (2019), при данной нозологии риск сахарного диабета 1 и 2 типов в 11,56 и 4,38 раза выше, чем в общей популяции, соответственно [16].

Одной из первых работ по биологии теломер *in vivo* у лиц с СТ стало исследование M. Kveiborg и соавт. (2001), выполненное в г. Орхус, Дания. Техническая часть включала в себя оценку скорости укорочения длины теломер (RTFL, Telomere Restriction Fragment Length) у пациенток молодой/старшей возрастных групп с СТ (45,X0; n=30) и нормальным кариотипом (46,XX; n=30) [15]. Убедительных статистически значимых данных за ускоренное укорочение теломер в молодой (СТ: 7011±521 vs. контроль: 7285±917 bp, p=0,3) и старшей возрастных группах (TS: 7357±573 vs. контроль: 7221±621 bp, p=0,6) найдено не было [17]. Отсутствие подтверждения первоначальной гипотезы можно объяснить малым объемом выборки (n=60), что, в свою очередь, является логичным следствием временной, финансово-технической ограниченности и трудностей в наборе основной группы.

### Клиническая значимость результатов

ЗГТ половыми стероидами у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом — собирательное понятие, объединяющее фармакологическую компенсацию эстрогенного дефицита как физиологического (менопаузального), так и патологического (ПНЯ, СТ, нарушение формирования пола) генеза. Ее основной задачей является восстановление уровня эстрогенов до показателей репродуктивного периода. В основе данного эмпирического подхода лежит многолетний клинический опыт ведения пациенток с манифестацией возраст-ассоциированных заболеваний в период менопаузы. В свете ориентированности научного сообщества на принципы персонализированной медицины теломерная теория старения в ближайшей и отдаленной перспективе будет занимать особое место в повестке дня.

### Ограничения исследования

Наиболее вероятным и потенциально устранимым фактором, ограничивающим данное исследование, является относительная узость выборки ввиду высокой финансовой-технической емкости технологий определения длины теломер, доступных на настоящий момент специалистам в Российской Федерации.

### Направления дальнейших исследований

В перспективе мы предполагаем достоверно определить характер влияния ЗГТ половыми стероидами на длину теломер через проведение биопсии (пункции) яичников и последующее определение длины теломер. На сегодняшний день данная идея пока остается трудно-

осуществимой на практике с этической и финансово-технической точек зрения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования имеют научную ценность, являются показательными, но в то же время не исчерпывающими сами по себе. Только при условии проведения двухмоментных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) среди обширных выборок пациенток с СТ результаты могут приобрести практическую ценность для специалистов. Проведение РКИ у пациенток с СТ — неотъемлемая часть разработки эффективных мер по персонализированной фармакологической компенсации данной категории больных в будущем.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проводится в рамках Государственного задания: «Влияние эпигенетических факторов на течение менопаузы у женщин с эндокринопатиями аутоиммунного генеза в рамках формирования модели “здорового старения”», регистрационный номер АААА-121030100033-4.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методическое пособие для врачей. — М.; 2009. [Dedov I, Peterkova VA, Volevodz NN. *Syndrom Shereshevskogo–Ternera (patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). Metodicheskoe posobie dlia vrachei.* Moscow; 2009. (In Russ.).]
2. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology.* 1938;23(5):566-574. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566>
3. Ford CE, Jones KW, Polani PE, et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1959;273(7075):711-713. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(59\)91893-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)91893-8)
4. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1530/EJE-17-0430>
5. Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(3):280-285. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1097/01.gco.0000193019.05686.49>
6. Liu B, He Y, Wang Y, et al. Structure of active human telomerase with telomere shelterin protein TPP1. *Nature.* 2022;604(7906):578-583. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04582-8>
7. Roake CM, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):384-397. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-0234-z>
8. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype. *Cells.* 2019;8(1):73. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.3390/cells8010073>
9. Gaydos L, Mitchell C, Notterman D, et al. Demographic and developmental patterns in telomere length across adolescence. *Biodemography Soc Biol.* 2020;66(3-4):208-219. doi: <https://doi.org/10.1080/19485565.2021.1983758>
10. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(3-4):208-219. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>
11. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>
12. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, et al. Estrogen replacement in Turner syndrome: literature review and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1790-1803. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02183>
13. Donadille B, Christin-Maitre S. Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(3-4):135-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.12.004>
14. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. *Turner Syndrome.* In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
15. Fuchs MM, Jost CHA, Said SM, et al. Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up. *World J Cardiol.* 2020;12(3):97-106. doi: <https://doi.org/10.4330/wjcv.12.i3.97>
16. Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):52-58. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31678>
17. Kveiborg M, Gravholt CH, Kassem M. Evidence of a normal mean telomere fragment length in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(11):877-879. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200722>

Рукопись получена: 10.02.2023. Одобрена к публикации: 15.05.2023. Опубликовано on-line: 31.12.2023

#### 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](mailto: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](mailto:endogin@mail.ru)

**Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor];**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto: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](mailto:s1981k@yandex.ru)

**Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD];**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; SPIN-код: 3770-4452; e-mail: [ms\\_pankratova@mail.ru](mailto:ms_pankratova@mail.ru)

**Логинова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Loginova, MD, PhD];**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>; SPIN-код: 2818-8941; e-mail: [katya.loginova@mail.ru](mailto:katya.loginova@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Панкратова М.С., Логинова Е.В. Репликативные и биохимические аспекты старения у женщин с синдромом Тернера // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13256>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Pankratova MS, Loginova EV. Replicative and biochemical ageing mechanisms among females with Turner syndromes. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):113-120. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13256>

## ЭНДОКРИННЫЕ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С АМЕНОРЕЕЙ

© Ю.С. Абсатарова<sup>1\*</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Ю.С. Евсеева<sup>1</sup>, Т.А. Зеленкова-Захарчук<sup>1</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>1</sup>, О.Р. Григорян<sup>1</sup>, Р.К. Михеев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В статье представлены данные о взаимосвязи патогенетических механизмов развития нарушений менструального цикла функционального и органического происхождения с психическими расстройствами с точки зрения психосоматической концепции. Согласно последней, функциональные нарушения менструального цикла рассматриваются как психосоматические, при которых гинекологическая патология развивается вследствие психопатологических расстройств. Ярким примером такого заболевания является функциональная гипоталамическая аменорея.

При этом эндокринопатии, такие как синдром поликистозных яичников и преждевременная недостаточность яичников, также можно рассматривать в парадигме психосоматических нарушений овариальной функции, обусловленных высокой распространенностью тревожных и депрессивных расстройств в этой когорте больных.

В данном обзоре подчеркивается важность междисциплинарного сотрудничества гинеколога и психиатра для максимально эффективной репродуктивной реабилитации пациенток с аменореей.

Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2018 по 2023 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 1985 г.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогонадизм; синдром поликистозных яичников; гиперандрогения; функциональная гипоталамическая аменорея; преждевременная недостаточность яичников.

## ENDOCRINE AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH AMENORRHEA

© Yulia S. Absatarova<sup>1\*</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Yulia S. Evseeva<sup>1</sup>, Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk<sup>1</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>1</sup>, Olga R. Grigoryan<sup>1</sup>, Robert K. Mikheev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow Russia

The article presents data on the relationship of pathogenetic mechanisms for the development of menstrual disorders of functional and organic origin in connection with mental disturbances from the point of view of the psychosomatic concept. According to the latter, functional disorders of the menstrual cycle are considered as psychosomatic, in which gynecological pathology develops as a result of psychopathological illness. A striking example of such a disorder is functional hypothalamic amenorrhea.

At the same time, endocrinopathies, such as polycystic ovary syndrome and premature ovarian insufficiency, can also be considered in the paradigm of psychosomatic illnesses of ovarian function due to the high prevalence of anxiety and depressive disorders in this cohort of patients.

This review highlights the importance of interdisciplinary collaboration between a gynecologist and a psychiatrist for the most effective reproductive rehabilitation of patients with amenorrhea.

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 1985.

**KEYWORDS:** hypogonadism; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; functional hypothalamic amenorrhea; premature ovarian insufficiency.

## ВВЕДЕНИЕ

Аменорея — термин, обозначающий отсутствие менструаций у женщин. Это состояние может быть первичным или вторичным. Первичная аменорея — отсутствие менархе как такового, тогда как вторичная форма определяется как задержка менструаций более 3 мес при регулярном ритме менструаций и более 6 мес при нерегулярном цикле [1, 2]. Данная патология может быть проявлением различных форм гипогонадизма: нормогонадотропного (например, синдром поликистозных яичников (СПЯ), врожденная дисфункция коры надпочечников), гипогонадотропного (функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), врожденный гипогонадотропный гипогонадизм) и гипергонадотропного (преждевременная недостаточность яичников — ПНЯ).

Психосоматические заболевания — это целый спектр патологических состояний междисциплинарного уровня, которые развиваются в результате двунаправленного взаимодействия психических/характерологических и соматических расстройств [3]. Так, известно, что патологические изменения уровней гормонов влияют на ментальность, а клинически завершённые тревожные и депрессивные расстройства могут сказываться негативно на функционировании репродуктивной системы. Таким образом, эндокринная психосоматика изучает взаимодействия гормональных нарушений и психопатологии, которые возникают под воздействием психосоциальных стрессов. Отдельно существует направление репродуктивной психосоматики, которая базируется на психосоматических соотношениях между нарушениями функции репродуктивной системы и психическими расстройствами. Психосоматические расстройства, по классификации академика РАН А.Б. Смулевича (2019), включают следующие категории:

1. психические расстройства, реализующиеся в соматопсихической сфере;
2. психические расстройства, провоцируемые (обусловленные) соматической патологией;
3. соматические болезни, провоцируемые (обусловленные) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами.

ФГА — одно из самых очевидных психосоматических заболеваний в эндокринологии, представляющее собой гинекологическую патологию, обусловленную психическими расстройствами.

Взаимосвязь психофизиологических показателей и психопатологических нарушений, которые характерны для больных с гипоталамической аменореей, свидетельствует о вовлечении различных аспектов, связанных со стрессом, в патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболевания. Поэтому функциональные изменения менструального цикла можно рассматривать как психосоматические расстройства [4]. Стоит отметить, что органическая патология (например, эндокринопатии СПЯ, ПНЯ) может провоцировать расстройства развития личности и психосексуального формирования, а психические расстройства, в частности протекающие с расстройствами пищевого поведения, могут приводить к манифестации эндокринных заболеваний, что создает специфические психосоматические соотношения у пациенток с аменореей.

Рассмотрим подробнее патогенез эндокринных нарушений при различных формах аменореи, а также особенности психического состояния больных в рамках психосоматической концепции.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ АМЕНОРЕЯ

ФГА — заболевание, которое часто встречается у пациенток на фоне снижения веса, чрезмерных физических нагрузок, психоэмоционального напряжения. Подавление репродуктивной функции в период «стресса» является естественным фундаментальным процессом выживания и способом защиты здоровья женщины с целью предотвращения беременности [5, 6]. Американский колледж спортивной медицины даже выделил отдельный термин «триада спортсменок», который включает аменорею, расстройство пищевого поведения и низкую минеральную плотность костей [7].

На первой стадии заболевания при длительной задержке менструации в гормональном профиле пациенток можно обнаружить еще нормальные показатели гонадотропинов: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), однако при продолжающемся воздействии стрессового фактора угнетение гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси приводит к снижению выброса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, соответственно, к низким уровням ЛГ, ФСГ и эстрадиола. Снижение пульсации ЛГ и низкий уровень эстрадиола впоследствии приводят к ановуляции и прекращению менструаций. Учитывая, что ФГА является вторичной формой аменореи, при которой нет структурно-органической причины, термин «функциональная» подчеркивает, что это состояние можно обратить вспять после выявления и устранения причины [8].

Психопатологические особенности пациенток с ФГА крайне важны в отношении развития, прогрессирования и общего прогноза заболевания [9]. Больные, страдающие функциональной аменореей, имеют значительно более высокие показатели депрессии и тревоги по сравнению с группой контроля, чаще проявляют дисфункциональные установки, такие как невротический перфекционизм с повышенной уязвимостью от мнения других людей, сообщают о внутреннем чувстве незащищенности и потребности контролировать малейшие изменения в жизни, им гораздо труднее адаптироваться к ежедневным событиям обыденной жизни по сравнению с женщинами без менструальных дисфункций [10, 11]. Для пациенток с ФГА характерны также различные сексуальные нарушения, которые проявляются в виде снижения полового влечения, расстройства возбуждения, неадекватного увлажнения слизистых при половом акте, диспареунии [12]. В клинических исследованиях терапия эстрогенами уменьшала выраженность тревожных состояний у девочек с нервной анорексией и предотвращала их усиление по мере увеличения веса по сравнению с участницами, получавшими плацебо, что подтверждает важную роль эстрогенов как регуляторных гормонов в работе нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, отвечающих за эмоции и настроение женщины [13].

Адекватный уровень эстрогена необходим и для полноценной реализации когнитивной функции. Эстрогендефицит негативно воздействовал на вербальную

память и исполнительный контроль (термин используется для обозначения контроля моторной функции и когнитивных действий, направленных на достижение определенных целей) у спортсменок с олиго-аменореей по сравнению с атлетами с регулярным менструальным циклом и женщинами, не занимающимися спортом [14]. Когнитивные нарушения, которые регистрировали при манифестации ФГА у подростков и взрослых женщин, благополучно разрешались на фоне восстановления собственного ритма менструаций или при назначении заместительной гормональной терапии половыми стероидами [15].

Эстрогены оказывают влияние на многие области мозга: гипоталамус, мозжечок, nigростриарную и мезолимбическую системы, миндалевидное тело, гиппокамп, кору головного мозга и ствол мозга [13]. Сбои в работе нейротрансмиттеров серотонина, ацетилхолина, дофамина, норадреналина при эстрогендефиците могут усугубляться на фоне гиперкортизолемии, развивающейся при ФГА как ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс. Дефицит эстрогенов и избыток кортизола, действуя синергически, формируют органическую основу для нейропсихических и нейрокогнитивных нарушений у пациенток с аменореей. Автономная нервная система у больных с ФГА, в свою очередь, запускает неадекватные вегетативные реакции (чрезмерное увеличение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления) в ответ на действие «психологического раздражителя», т.е. восприятие стресса на физическом уровне при функциональной гипозэстрогении будет значительно отличаться от реакций здоровых женщин, а уровень кортизола при этом напрямую коррелирует с выраженностью тревожных, депрессивных расстройств и нарушениями пищевого поведения [16].

И хотя стрессовые факторы, которые могут привести к ФГА, изучаются давно, на данный момент не представляется возможным прогнозировать индивидуальную реакцию на них, или не всегда одинаковые тяжелые события вызывают сходные патологические реакции, что свидетельствует о генетической предрасположенности к менструальным дисфункциям, а стресс играет возможную роль триггера [17].

В клинических исследованиях была зарегистрирована значительная вариабельность возникновения нарушений менструального цикла после тяжелых тренировок. У спортсменок частота ФГА колеблется в пределах от 6 до 43%, в то время как у женщин, которые занимаются спортом любительски и выдерживают аналогичную схему тренировок, как у профессионалов, частота патологии значимо выше, и только у 14% женщин сохраняются регулярные менструальные циклы [18, 19]. Изменчивость реакции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси была подтверждена на экспериментальных моделях (макаках): выраженность овуляторной дисфункции зависела от степени стрессового воздействия [20]. Иммуногистохимический анализ срезов гипоталамуса устойчивых и чувствительных к стрессу обезьян выявил более высокую плотность нейронов, секретирующих ГнРГ, и более низкую плотность их волокон в срединном возвышении у чувствительных к стрессу животных, что говорит о различиях в нейрон-

ных механизмах, участвующих в синтезе, транспорте и высвобождении рилизинг-гормона в зависимости от стрессоустойчивости [21]. Данные работы показывают, что изменчивость генов, контролирующих развитие и функцию нейронов ГнРГ, может способствовать адаптации репродуктивной оси к стрессовым условиям. Эта гипотеза подтверждается недавними исследованиями, которые выявили более высокую частоту редких вариантов в генах, ассоциированных с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, у пациенток с ФГА по сравнению с женщинами с регулярными менструациями [22]. Схожая клиническая картина этих двух патологических процессов, вероятно, обусловлена мутациями в генах, ответственных за развитие врожденного гипогонадизма, которые приводят к функциональному дефициту секреции ГнРГ, характерному для ФГА, в отличие от наследственной патологии, при которой полностью отсутствует пульсационная секреция рилизинг-гормона или нет его адекватного эффекта на гипофиз [23]. Кроме генетических вариантов и полиморфизмов существуют эпигенетические механизмы, которые регулируют работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и, следовательно, принимают участие в развитии ФГА, формируя индивидуальную предрасположенность к ановуляции в результате стрессового события, или представляют собой биологические маркеры реакции на стресс, которые передаются как приобретенное привычное реагирование на прошлые значимые события [24].

Ведется поиск генов, ответственных за индивидуальную реакцию на стресс и предрасположенность к тревожным расстройствам. Специфические полиморфизмы (например, rs16147 и rs3214187) в нейропептиде Y, который выступает как регулятор энергетического баланса и противодействует анксиогенному эффекту кортикотропин-релизинг-гормона, были связаны с устойчивостью или чувствительностью к стрессовым факторам [25]. Нейропептид Y контролирует концентрацию ГнРГ, индуцируя его высвобождение в присутствии адекватных уровней эстрадиола: при гипозэстрогении он подавляет выброс рилизинг-гормона, а при аменорее базальный уровень этого пептида резко снижается [26]. Таким образом, данный пептид, вероятно, выступает как связующее звено между осью гипоталамус-гипофиз-яичники и гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а различные варианты в его гене могут влиять на чувствительность репродуктивной оси к стрессу.

Нейропластичность играет важную роль в реализации предрасположенности к расстройствам, ассоциированным со стрессом. Согласно нейротрофической гипотезе, аффективные нарушения могут быть связаны с изменением структурной пластичности и клеточной устойчивости, ключевую роль в которой играет мозговой нейротрофический фактор (BDNF). Последний активно экспрессируется в гиппокампе и участвует в нейрогенезе, нейропластичности, выживании нейронов и их дифференцировке. М. Miranda и соавт. обнаружили повышенные уровни BDNF в сыворотке при стрессовом воздействии и при аффективных расстройствах [27]. Несмотря на то что его роль в развитии ФГА до конца не ясна, у пациенток была зарегистрирована значительно более низкая концентрация этого фактора в плазме по сравнению со здоровыми женщинами, что, возможно,

свидетельствует о вкладе BDNF в измененную реакцию на стресс при аменорее [28]. Эта гипотеза может стать основной для анализа распространенных вариантов гена *BDNF*, которые объяснили бы анксиогенный фенотип больных с ФГА.

Все больше работ описывают механизмы влияния на репродуктивную ось гипоталамус-гипофиз-яичники через систему кинспептинов, которая включает семейство гипоталамических нейропептидов, кодируемых геном *KISS1* у человека [29]. Инактивация *KISS1* и его рецептора, кодируемого *KISS1R*, приводит к задержке полового созревания и врожденному гипогонадотропному гипогонадизму [30], и, наоборот, активирующие варианты *KISS1R* и *KISS1* вызывали центральное преждевременное половое созревание [31]. Было обнаружено, что у пациенток с ФГА и ЛГ  $\leq 3$  МЕ/л уровень кинспептина ниже по сравнению с участницами контрольной группы с ЛГ  $> 3$  МЕ/л (1,7 нг/мл и 2,6 нг/мл соответственно) [32]. Эти и многие другие работы легли в основу гипотезы о потенциальном благоприятном эффекте применения препаратов кинспептина для восстановления репродуктивной функции у женщин [33]. Первое применение этого экзогенного нейропептида у пациенток с ФГА было описано в работе С. Jayasena и соавт. (2009 г.) [34]. В рандомизированном контролируемом исследовании после однократного подкожного введения кинспептина наблюдалось 10-кратное увеличение секреции ЛГ и 2-кратное увеличение секреции ФСГ, а при длительном непрерывном введении в течение 2 нед подкожно развивалась тахифилаксия. В последующих работах были оптимизированы схемы введения препарата (дважды в неделю для пациенток с ФГА для стимулирующего эффекта на ЛГ и ФСГ, без серьезных побочных эффектов) [35], дозировки, которые восстанавливают как базальную, так и пульсационную секрецию ЛГ [36], а в 2020 г. был использован препарат агониста рецептора кинспептина, продемонстрировавший лучший профиль безопасности, стабильности и активности для больных с аменореей, по сравнению с собственно экзогенным гормоном [37].

Пока ведется разработка новых экспериментальных методик лечения ФГА, в клинической практике используются стандартные подходы, хорошо себя зарекомендовавшие, но не всегда дающие полное восстановление работы репродуктивной оси и излечение пациенток с гипогонадизмом. К методам лечения ФГА относят заместительную гормональную терапию половыми стероидами, психотерапевтическое лечение, фармакологическую терапию психотропными препаратами. На первом этапе адекватной стратегией при эстрогендефиците является обеспечение поступления экзогенных эстрогенов и прогестерона с целью поддержания костной системы и других органов и систем, где имеются эстрогеновые рецепторы [38]. Но всегда ли сработает одна только заместительная терапия? Учитывая установленную взаимосвязь между депрессивными расстройствами и нарушениями менструального цикла, патогенетически обоснованным подходом к ведению пациенток с ФГА является назначение антидепрессантов. Однако необходимо учитывать особенности различных фармакологических групп, так как некоторые препараты способны сами по себе вызвать менструальную дисфункцию [39]. При этом важно проводить

дифференциальную диагностику между побочными эффектами, неэффективностью выбранной группы тимоаналептиков, некорректно подобранной дозировкой препаратов и ухудшением репродуктивной дисфункции или психического расстройства на фоне новых психосексуальных стрессов.

Трудности в лечении больных с аменореей заключаются не только в подборе адекватной схемы лечения, но и необходимости продолжать терапию после купирования основных жалоб и стабилизации менструального цикла для восстановления стрессоустойчивости. В российских и зарубежных рекомендациях по ведению пациенток с ФГА рекомендована психотерапия, в частности, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), направленная на улучшение способности справляться с психологическими стрессорами в будущем [1, 2]. В среднем терапия занимает не менее 6 мес и не только способствует восстановлению овуляторной функции, но и снижает уровень кортизола — маркера гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при ФГА [40]. КПТ может восстановить менструальный цикл, но если пациентка столкнется повторно со значимым стрессовым фактором, может случиться рецидив. Это обуславливает необходимость продолжения терапии антидепрессантами в течение 6–12 мес после нормализации менструальной функции.

Связь между психологическим стрессом и ФГА является двунаправленной, так как стресс подавляет ось «гипоталамус-гипофиз-яичники», и наоборот, низкий уровень эстрогена сильно влияет на психическое функционирование, что приводит к формированию порочного круга. Поэтому критически важным становится не только назначение адекватной заместительной гормональной терапии половыми стероидами, но и воздействие на психопатологическое звено болезни, включая психообразовательные стратегии (информирование пациентки об особенностях ее заболевания), в первую очередь со стороны гинеколога, а со стороны врача психиатра-психотерапевта — подбор психофармако-терапевтических препаратов для лечения тревожных, депрессивных расстройств и проведения психотерапии для корректирования патологических когнитивных и поведенческих искажений. Эффект от них будет максимальным только при сочетании всех перечисленных методик.

### СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПЯ и ФГА имеют схожую клиническую картину, поэтому их дифференциальная диагностика представляет некоторые трудности. Нарушения менструального цикла вплоть до аменореи, редкие овуляции, мультифолликулярные или поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании могут встречаться одинаково часто в обоих случаях, хотя патофизиология этих синдромов совершенно различна. До настоящего времени используют роттердамские критерии для постановки диагноза СПЯ, предложенные еще в 2003 г. [41]. В основе патогенеза этого заболевания лежат гиперандрогения и инсулинорезистентность, однако этиология его еще до конца неизвестна. Можно ли считать данный синдром психосоматическим заболеванием в классическом понимании? Вероятно, гиперандрогения будет той самой

«соматической» почвой, на которую наслаиваются личностные особенности, и тогда мы говорим о высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств, которые развиваются на фоне клинических проявлений избытка андрогенов, ожирения и бесплодия. Но что, если после устранения косметических дефектов, стабилизации менструальной функции и снижения веса не удастся поддержать стойкую овуляцию? Возможно ли, что рецидив СПЯ связан с отсутствием коррекции психического статуса и для длительной ремиссии требуется адекватный показатель ментального здоровья пациентки с учетом хронического течения заболевания? На эти вопросы пока нет однозначного ответа.

Известно, что среди больных СПЯ отмечается высокая распространенность различных пограничных психопатологических нарушений, таких как депрессивные, обсессивно-компульсивные нарушения, расстройства личности, генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, синдром дефицита внимания и гиперактивности, а также расстройства пищевого поведения. Расстройства психотического регистра (биполярные аффективные расстройства, шизофрения и другие) также чаще, чем в общей популяции, диагностируют у женщин с овариальной гиперандрогенией. Кроме того, высокая частота психопатологий может быть еще обусловлена как собственно гиперандрогенией, так и вторичными депрессивными и тревожными расстройствами, возникающими вследствие развития андрогенной дерматопатии (акне, гирсутизм, алопеция), ожирения, бесплодия, что, несомненно, стигматизирует женщин и снижает качество их жизни [42]. Активно изучается вопрос влияния хронического воспаления на развитие депрессивных расстройств, в том числе при СПЯ [43]. Психопатология может усугублять течение данного синдрома и затруднять лечение, особенно это касается ановуляторного бесплодия, которое иногда с трудом поддается коррекции даже с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [44].

Интересен тот факт, что среди братьев и сестер больных СПЯ отмечают такой же высокий риск развития различных психических расстройств. Источником проблемы, по-видимому, является неблагоприятное воздействие андрогенов на формирование мозга во внутриутробном периоде. Возможно, гиперандрогения вызывает изменения в его структуре, что приводит к аномальным реакциям на стероидные гормоны. На экспериментальных моделях было показано, что при избытке мужских гормонов развивается так называемая «маскулинизация» мозга, которая способствует программированию соответствующих паттернов поведения в дальнейшем [45]. Возможно, раннее воздействие андрогенов на рецепторы в этом органе может необратимо его реорганизовать и привести к гиперактивности нейронов ГнРГ во взрослой жизни, что в итоге стимулирует избыточную секрецию ЛГ [46]. И тогда пациентка, генетически предрасположенная к определенным физиологическим процессам, в течение жизни реализует запрограммированный «андрогенный» сценарий.

Учитывая хроническое течение СПЯ, важным аспектом ведения женщин репродуктивного возраста является оценка качества жизни и психосоциального воздействия заболевания [47]. А. Rempert и соавт. про-

анализировали данные 14 рандомизированных контролируемых и 19 наблюдательных исследований, в которых изучили показатели качества жизни с помощью стандартизированных опросников до и после лечения синдрома, и сравнили с аналогичными значениями в контрольной группе [48]. Авторы заключили, что СПЯ по воздействию на качество жизни сопоставим и даже превосходит болезни сердца, сахарный диабет и рак молочной железы. После лечения улучшаются показатели, связанные с психическим здоровьем, бесплодием, сексуальной дисфункцией, ожирением, нарушением менструального цикла и гирсутизмом.

В недавней работе А. Adamczak и соавт. оценили опосредованное влияние *временной перспективы* на развитие депрессивных симптомов у пациенток с СПЯ с помощью стандартизированных опросников (шкала депрессии Бека BDI-II и опросник Зимбардо ZPTI) [49]. Временная перспектива — это совокупность представлений человека о своем психологическом будущем и прошлом, существующих в данный момент времени. Этот термин используют для описания позитивного и негативного отношения индивидуума к прошлому и будущему, а также гедонистического и фаталистического отношения к настоящему. Например, негативный взгляд на прошлое может сформировать пессимистическое и депрессивное отношение к настоящему или будущему. Исследователи заметили, что изменение параметров временной перспективы часто связано с развитием депрессивных симптомов. Опросник Зимбардо ZPTI позволяет проанализировать состояние пациенток по 4 шкалам: шкала положительного прошлого оценивает концентрацию на положительном прошлом; шкала негативного прошлого — концентрацию на негативном прошлом, т. е. размышлениях о неприятных воспоминаниях и неудачах; шкала гедонистического настоящего относится к сосредоточенности на сиюминутных удовольствиях независимо от последствий своих импульсивных действий; шкала будущего измеряет нацеленность на будущее, т. е. направленность на планирование, успех и последовательное осуществление своих жизненных целей. В исследовании с участием 83 больных и 65 здоровых женщин было обнаружено косвенное влияние депрессивных симптомов на СПЯ через позитивную перспективу будущего. Временная перспектива связана с психосоматическими симптомами синдрома, качеством жизни, стрессом и формированием ответственного поведения в отношении здоровья. Позитивная перспектива будущего влияет на осмысление молодой женщиной личных потребностей через осознание своей психосексуальности, в том числе благополучную реализацию репродуктивной функции (половая жизнь, создание семьи, рождение детей). Депрессивный настрой связан с тревогой ожидания будущего, негативным восприятием потенциальных партнеров, избегающим поведением в построении близких отношений из-за страхов ошибиться, разочароваться, получить душевную боль. Вероятно, негативное отношение к необходимости реализации в будущем личной жизни актуализирует психосоматические соотношения, тесно связанные с нарушениями психосексуального самовосприятия, отрицательно влияет на реализацию возможности привлечения благополучного партнера и тем самым угнетающе действует на репродуктивную систему.

Более того, клинические проявления гиперандрогении (акне, гирсутизм, алопеция) заставляют пациенток чувствовать себя менее привлекательными, что негативно сказывается на их психическом здоровье из-за снижения самооценки и физической удовлетворенности [50]. Работа междисциплинарной команды, включающей психотерапевта, клинического психолога, может помочь женщинам поддерживать самодостаточность и возможность повлиять на жизненную ситуацию, таким образом, подключение образовательных и терапевтических психотренингов является профилактическим мероприятием в развитии депрессивных расстройств, связанных с СПЯ, и повышает стрессоустойчивость.

Одним из подходов, который может улучшить психическое здоровье и качество жизни пациенток с овариальной гиперандрогенией, является КПТ. Оценка ее влияния на тревогу, депрессию и качество жизни была проведена S. Majidzadeh и соавт. среди 84 больных СПЯ, рандомизированных в основную группу и группу контроля [51]. Консультирование проводилось по 60–90 мин, всего 8 сеансов, еженедельно в группах по 5–7 человек, анализ психического статуса проведен с помощью опросников Бека и анкеты качества жизни PCOSQ. В группе КПТ показатели тревоги и депрессии оказались значимо ниже по сравнению с контролем, а средний балл качества жизни — выше. Подтверждение эффективности психотерапевтических методик у больных СПЯ продемонстрировали H. Dema и соавт., более того, они обнаружили динамические изменения в метилировании ДНК в периферической крови 4 генов: *COMT*, *FST*, *FKBP51* и *MAOA* [52]. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, могут играть роль в развитии и прогрессировании патологической функции яичников и метаболических нарушений при овариальной гиперандрогении. Вероятно, эти эпигенетические процессы являются ответом на различные вмешательства, направленные на изменение факторов здоровья и образа жизни.

Конечно, нельзя игнорировать тот факт, что нефармакологические методы воздействия (модификация образа жизни, соблюдение принципов рационального питания и дозированные физические нагрузки) в большинстве случаев уже помогают контролировать течение СПЯ, особенно у пациенток с метаболическим фенотипом. Физические упражнения могут положительно сказываться не только на метаболических показателях, но и на ментальном здоровье больных, что было продемонстрировано I. Santos и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании [53]. 23 молодых женщины с СПЯ были случайно распределены на 2 группы: в основной группе участницы занимались интенсивной физической активностью по 40–60 мин в день, 3 дня в неделю, в течение 12 нед с последующим полным прекращением тренировок в течение 30 дней, в группе контроля пациентки не занимались спортом. Оценку ментального здоровья провели с помощью опросника SF-36 и шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS-21) в 3 точках: 1) исходно; 2) после 12 нед занятий спортом; 3) после 30 дней отсутствия тренировок. В основной группе на протяжении всего периода нагрузок пациентки отмечали значимое улучшение показателей качества жизни: физических возможностей и общего восприятия здоровья, при этом выраженность симптомов тревоги и депрессии

значительно уменьшилась, но через 30 дней отсутствия тренировок показатели изменились в худшую сторону, а психический статус был крайне нестабильным. Из этого следует, что, когда практика физических нагрузок прерывается или прекращается, в организме нивелируются положительные адаптивные изменения уже через 4 нед. Это еще раз подтверждает необходимость соблюдения принципов поддержания здоровья пациентками с СПЯ на протяжении всей жизни.

В похожем исследовании R. Patten и соавт. пошли дальше и попытались выяснить, какая интенсивность нагрузки обеспечит лучший контроль психологических и физических показателей при овариальной гиперандрогении и избыточной массе тела у женщин с СПЯ [54]. Авторы сравнили интервальную тренировку высокой интенсивности и стандартную непрерывную тренировку средней интенсивности и обнаружили, что в первом случае значимо снизились показатели депрессии, тревоги и стресса, полученные с помощью опросников, а во втором — только показатели стресса. Это исследование подчеркивает потенциал высокоинтенсивных занятий спортом для улучшения психического здоровья и качества жизни и может быть оптимальной стратегией для уменьшения симптомов депрессии и тревоги.

Почему физические нагрузки приводят к столь значимым изменениям? Известна ассоциация между инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и риском депрессии при СПЯ [55]. Вероятно, на фоне тренировок снижаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, повышается уровень секс-стероид-связывающего глобулина, «утилизируется» избыток андрогенов, т.е. нейтрализуются 2 основных патогенетических звена заболевания и, как следствие, восстанавливается менструальная и овуляторная функция, а пациентка становится более удовлетворенной своим внешним видом. Дополнительный вклад может оказывать серотонин, который усиленно вырабатывается при занятиях спортом [56].

С другой стороны, нет данных, как чрезмерные физические нагрузки в долговременной перспективе сказываются на психопатологических расстройствах, которые манифестировали до начала тренировок. Ведь, как известно, при ангедонии, апатии нет желания и сил заниматься физической активностью, именно поэтому могут нарушаться рекомендации соблюдать режим активных тренировок и здоровый образ жизни, и без лечения депрессивных расстройств это окажется малоэффективным. Кроме того, при длительной детренированности активные занятия спортом могут усугубить соматическое состояние в силу наличия сопутствующих ограничивающих заболеваний, и достичь высокого уровня тренированности будет проблематично.

Тогда коррекция психического статуса должна проводиться с использованием и психотерапии, и психофармакологической поддержки, что в теории должно восстановить менструально-овуляторную функцию и повысить стрессоустойчивость. На экспериментальных моделях было показано, что назначение амитриптилина — трициклического антидепрессанта улучшало морфологию и функцию яичников, а также эстральный цикл при СПЯ, индуцированном эстрадиолом валератом. Антидепрессант восстанавливал уровни

эстрадиола, тестостерона и прогестерона до нормы и повышал уровень ЛГ, хотя влияния на ФСГ не было зарегистрировано [57]. Похожее влияние амитриптилина на поликистозную структуру яичников было установлено в работах других авторов [58]. Хотя, как известно, сам амитриптилин необходимо назначать с осторожностью пациенткам с избыточной массой тела, так как в ряде случаев он может повышать аппетит и, следовательно, увеличивать вес. В связи с чем предпочтительнее выбирать тимоаналептики двойного и тройного действия современных поколений.

Таким образом, терапия СПЯ не должна ограничиваться только назначением гормональных препаратов; обязательным условием является включение в команду специалистов врача-психотерапевта и клинического психолога для оптимальной психофармакологической поддержки и психотерапевтической коррекции патологически искаженных когний пациентки в процессе психотерапии с целью повысить самооценку, улучшить качество жизни и нормализовать репродуктивную функцию.

### ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ

ПНЯ — заболевание, при котором у женщин до 40 лет прекращается функция яичников, что сопровождается повышением уровня гонадотропинов, снижением уровня эстрогенов и в итоге приводит к аменорее, бесплодию и отдаленным последствиям для здоровья: раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, остеопорозу, снижению когнитивных функций и общей ожидаемой продолжительности жизни. Для постановки диагноза требуется зарегистрировать повышение ФСГ более 25 МЕ/л дважды с разницей в месяц, можно обнаружить снижение количества антральных фолликулов по УЗИ, а также уровня антимюллерова гормона и эстрадиола [59]. Распространенность этой патологии составляет в среднем 3,5% в популяции, при этом в развивающихся странах она немного выше, чем в развитых, — 5,1%. Вероятно, это связано с худшими социально-экономическими условиями, состоянием индивидуального и общественного здоровья, затрудненным доступом к профилактическим медицинским услугам или информации [60].

Основные причины ПНЯ — это генетические аномалии, аутоиммунные процессы, тяжелые инфекции, ятрогенные факторы (хирургические вмешательства, лучевая/химиотерапия), семейные формы заболевания и идиопатические причины [59]. Среди генетических факторов наиболее часто встречаются хромосомные патологии (синдром ломкой X-хромосомы), дисгенезия гонад, синдром Шерешевского–Тернера. Однако в некоторых случаях у пациенток с ПНЯ обнаруживают аномальные эпигенетические изменения. К последним относятся метилирование ДНК, экспрессия некодирующих РНК и модификации гистонов. Эти процессы выполняют регулируемую функцию в отношении экспрессии генов и служат одним из ключевых факторов, влияющих на микроокружение яичников и развитие фолликулов, тогда как их аномалии нарушают созревание ооцитов [61]. Аутоиммунная патология как причина ПНЯ составляет 10,5% от общего числа случаев истощения яичников и включает аутоиммунные эндокринные (надпочечнико-

вая недостаточность, тиреоидит Хашимото и сахарный диабет 1-го типа) и неэндокринные расстройства (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, тяжелая миастения) [59]. Однако более чем в 50% случаев этиология заболевания неизвестна даже после тщательного обследования — это спонтанная или идиопатическая форма данной нозологии. Возможно ли, что именно психопатологические расстройства в этом случае будут пусковым фактором раннего истощения овариального резерва, и ПНЯ является классическим психосоматическим заболеванием, которое реализуется при наличии генетической предрасположенности или аномальных эпигенетических изменений у женщины?

Известно, что среди пациенток с ПНЯ высок риск депрессивных и тревожных расстройств. По данным мета-анализа, куда были включены 1316 участниц, отношение шансов (ОШ) для депрессии составило 3,33, 95% доверительный интервал (ДИ)=2,31–4,81,  $p < 0,001$ ; для тревоги — ОШ=4,89, 95% ДИ=3,28–7,30,  $p < 0,001$  [62]. Психические расстройства у женщин с ранним истощением овариального резерва часто остаются недиагностированными. Пациентки обычно обращаются по поводу бесплодия и проблем с менструальным циклом, игнорируя ментальные проблемы. К сожалению, иногда врачи склонны не признавать значимость психосоматических проблем этой когорты больных, что приводит к тому, что у трети из них пропускают диагноз тревожных или депрессивных расстройств средней или тяжелой степени. Психопатологические нарушения могут, в том числе, повлиять на фертильность и результаты лечения бесплодия. J. Ventura и соавт. обнаружили положительную корреляцию между психическим статусом и овариальной функцией у пациенток с ПНЯ [63]. Психосоциальное влияние этой нозологии может затронуть и партнеров-мужчин, что приводит к неадекватному восприятию болезни их жен. K. Chu и соавт. проанализировали показатели тревоги, депрессии и супружеских отношений у 52 мужчин в основной группе (ПНЯ) и 52 участников контрольной группы [64]. Мужчины из 1-й группы испытывали повышенный уровень тревоги и депрессии, а также меньше были удовлетворены супружескими отношениями в некоторых аспектах по сравнению с группой контроля. Многие партнеры не имели достоверной информации о заболевании их спутниц, что может быть результатом недостаточного консультирования со стороны врачей. Более того, их уровень понимания болезни коррелировал с тревогой ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,01$ ), депрессией ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,01$ ) и отношениями в целом ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, пациентка может испытывать дополнительную психоэмоциональную нагрузку в браке, что будет усугублять нарушения ее психического состояния. При этом не указывается, находились ли супруги пациенток с ПНЯ в тревожно-депрессивном статусе до брака, может, причина в искаженном выборе самих женщин в состоянии психического истощения.

Точная этиология тревожных и депрессивных расстройств у пациенток с ПНЯ пока неизвестна. Вероятно, здесь задействованы механизмы нейроэндокринной регуляции в оси гипоталамус-гипофиз-яичники, цитокины и психосоциальные стрессы. Избыточный выброс ФСГ

и снижение уровня эстрогенов непосредственно влияют на синтез, метаболизм и рецепторную активность в системе нейротрансмиттеров: 5-гидрокситриптамина, дофамина и норадреналина, что в итоге повышает риск развития депрессивных и тревожных нарушений у женщин в менопаузе [65]. Аналогичный процесс, возможно, идет и у больных ПНЯ. Еще один механизм патогенеза психопатологических расстройств может быть связан с уровнем трансформирующего фактора роста- $\beta$  и гамма-интерферона. Была обнаружена их ассоциация с развитием раннего истощения овариального резерва и депрессивных расстройств, что можно объяснить иммунными нарушениями и активацией системы воспалительного ответа [66]. Другой немаловажной причиной аффективной патологии является психосоциальный стресс, который непосредственно взаимосвязан с инфертильностью пациенток. У женщин с бесплодием значимо чаще выявляют расстройства настроения, а у больных ПНЯ ситуация усугубляется тем, что манифестация преждевременного прекращения овариальной функции может произойти в очень молодом возрасте, когда пациентка даже не задумывалась о своих репродуктивных планах, что приводит к еще большему уровню стресса, усиливающегося на фоне общественной стигматизации инфертильности [67, 68]. Не стоит забывать о том, что психопатологические расстройства могут инициировать развитие аменореи и ухудшать овариальную функцию, как было рассмотрено выше (ФГА). Хронические негативные эмоции активируют ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что приводит к секреции большого количества кортизола, который подавляет пульсирующий ритм высвобождения ГнРГ [69]. Кроме того, психический стресс индуцирует синтез  $\beta$ -эндорфина в гипоталамусе и гипофизе, опосредованно влияя на выброс гонадотропинов, а те, в свою очередь, — на функцию яичников, что может привести к развитию ПНЯ. Поэтому на вопрос, являются ли психопатологические нарушения преморбидным фоном для идиопатической («психогенной») формы ПНЯ или сопутствуют начинающемуся эстроген-дефициту, нет однозначного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психосоциальные стрессы имеют множество неблагоприятных последствий для здоровья. Оценить негативный эффект пролонгированной психогении проблематично, так как отсутствуют объективные критерии. У женщин фенотипические маркеры хронического стресса включают нарушения менструального цикла, аменорею или бесплодие. Редкие полиморфизмы, которые контролируют развитие и/или функцию нейронов ГнРГ, могут способствовать приспособляемости репродуктивной оси к стрессовым факторам. ФГА является классическим психосоматическим заболеванием, когда соматическая болезнь провоцируется (обусловлена) психической патологией, расстройствами личности или психогенными факторами. При этом сопутствующие депрессивные и тревожные расстройства, часто диагностируемые у пациенток с СПЯ и ПНЯ, могут выступать как пусковой фактор в манифестации эндокринопатии, что позволяет отнести данные заболевания к психосоматическим. Поэтому междисциплинарная команда гинеколога и психиатра сможет улучшить индивидуальный терапевтический подход, основанный на таргетной терапии, и обеспечит репродуктивную реабилитацию пациенток с различными формами аменореи.

## 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

1. Российское общество акушеров-гинекологов. *Клинические рекомендации. Аменорея*. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossijskoe obshhestvo akusherov-ginekologov. *Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja*. Moscow: Ministerstvo zdravoohraneniya RF; 2021. (In Russ.)].
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
3. *Психосоматические расстройства в клинической практике, 2-е изд / Под ред. Смулевича А.Б.* — М.: МЕДпресс-информ; 2019. [Psikhosomaticheskie rasstroystva v klinicheskoy praktike, 2nd ed. Ed by Smulevich AB. Moscow: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.)].
4. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, et al. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril*. 2003;80(4):976-981. doi: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)01124-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)01124-5)
5. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И. и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №6. — С. 8–13. [Volel BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13. (In Russ.)].
6. Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):893889. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.893889>
7. Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, et al. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1867-1882. doi: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318149f111>
8. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):229-238. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14399>
9. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):953180. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>
10. Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;(14):981491. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.981491>

11. Бобров А.Е., Ильина Н.А. Психические расстройства у женщин, страдающих частыми формами вторичной аменореи: носографическая структура и психологические маркеры // *Российский психиатрический журнал*. — 2022. — №5. — С. 74-83. [Bobrov AE, Il'ina NA. Mental disorders in women suffering from frequent forms of secondary amenorrhea: nosographic structure and psychological markers. *Russian Journal of Psychiatry*. 2022;(5):74-83. (In Russ.)].
12. Pruneti C, Guidotti S. Cognition, behavior, sexuality, and autonomic responses of women with hypothalamic amenorrhea. *Brain Sci*. 2022;12(11):1448. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12111448>
13. Misra M, Katzman DK, Estella NM, et al. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):e765-e771. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08365>
14. Baskaran C, Cunningham B, Plessow F, et al. Estrogen replacement improves verbal memory and executive control in oligomenorrheic/Amenorrheic athletes in a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):e490-e497. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10544>
15. Baskaran C, Plessow F, Ackerman KE, et al. A cross-sectional analysis of verbal memory and executive control across athletes with varying menstrual status and non-athletes. *Psychiatry Res*. 2017;(258):605-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.054>
16. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4710-4716. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1046>
17. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13):953431. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.953431>
18. Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, et al. Induction of menstrual disorders by strenuous exercise in untrained women. *N Engl J Med*. 1985;312(21):1349-1353. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM19850523122103>
19. Лазарев А.М., Безуглов Э.Н., Барскова Е.М., Русанов М.О. Влияние интенсивных занятий бегом на менструальную функцию взрослых полупрофессиональных бегуний // *Проблемы репродукции*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 91-96. [Lazarev AM, Bezuglov EN, Barskova EM, Rusanov MO. Effects of intense running on menstrual function in semi-professional adult runners. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(4):91-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212704191>
20. Bethea CL, Phu K, Reddy AP, Cameron JL. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1111-1121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.052>
21. Centeno ML, Sanchez RL, Cameron JL, Bethea CL. Hypothalamic gonadotrophin-releasing hormone expression in female monkeys with different sensitivity to stress. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(8):594-604. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01566.x>
22. Delaney A, Burkholder AB, Lavender CA, et al. Increased burden of rare sequence variants in GnRH-associated genes in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1441-e1452. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa609>
23. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet*. 2021;140(1):77-111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02147-1>
24. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-494. doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
25. Gan Y, Chen Y, Han X, et al. Neuropeptide Y Gene x Environment Interaction Predicts Resilience and Positive Future Focus. *Appl Psychol Health Well Being*. 2019;11(3):438-458. doi: <https://doi.org/10.1111/aphw.12162>
26. Meczekalski B, Genazzani AR, Genazzani AD, et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(5):239-243. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050600761992>
27. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;(13):363. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
28. Podfigurna-Stopa A, Casarosa E, Luisi M, et al. Decreased plasma concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(9):817-820. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813472>
29. Koysombat K, Dhillon WS, Abbara A. Assessing hypothalamic pituitary gonadal function in reproductive disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2023;137(11):863-879. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20220146>
30. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(3):203-216. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00339-4)
31. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(7):709-715. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073443>
32. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70(3):635-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02481-4>
33. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;(67):102288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
34. Jayasena CN, Nijher GM, Chaudhri OB, et al. Subcutaneous injection of kisspeptin-54 acutely stimulates gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea, but chronic administration causes tachyphylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4315-4323. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0406>
35. Jayasena CN, Nijher GM, Abbara A, et al. Twice-weekly administration of kisspeptin-54 for 8 weeks stimulates release of reproductive hormones in women with hypothalamic amenorrhea. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):840-847. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.204>
36. Jayasena CN, Abbara A, Veldhuis JD, et al. Increasing LH pulsatility in women with hypothalamic amenorrhea using intravenous infusion of Kisspeptin-54. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E953-961. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1569>
37. Abbara A, Eng PC, Phylactou M, et al. Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6739-6753. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI139681>
38. Бондаренко К.Р., Казанцева В.Д., Доброхотова Ю.Э. Функциональная гипоталамическая аменорея в практике клинициста: лечебно-диагностические особенности // *Акушерство и гинекология*. — 2022. — №5. — С. 149-156. [Bondarenko KR, Kazantseva VD, Dobrokhotova YuYe. Functional hypothalamic amenorrhea in clinical practice: medical and diagnostic features. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(5):149-156. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.149-156>
39. Padda J, Khalid K, Hitawala G, et al. Depression and its effect on the menstrual cycle. *Cureus*. 2021;13(7):e16532. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.16532>
40. Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Современные принципы терапии функциональной гипоталамической аменореи // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — №6. — С. 11-17. [Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaya PVu. Current principles of therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Obstetrics and gynecology*. 2018;(6):11-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.6.11-17>
41. Chernukha GE, Gusev DV, Tabeeva GI, Prilutskaya PVu. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
42. Zaks N, Batuure A, Lin E, et al. Association between mental health and reproductive system disorders in women: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e238685. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.8685>
43. Ушакова В.М., Морозова А.Ю., Резник А.М., и др. Молекулярно-биологические аспекты депрессивных состояний: современный взгляд на проблему // *Молекулярная биология*. — 2020. — Т. 54. — №5. — С. 725-749. [Ushakova VM, Morozova AYu, Reznik AM, et al. Molekulyarno-biologicheskie aspekty depressivnykh sostoyaniy: sovremennyy vzglyad na problem. *Molekulyarnaya biologiya*. 2020;54(5):725-749. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898420050110>

44. Hu R, Geng Y, Huang Y, et al. New insights into the interaction between polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: A narrative review. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;54(5):725-749. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14988>
45. Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front Neuroendocrinol.* 2005;26(1):7-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.02.001>
46. Moore AM, Campbell RE. Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Front Neuroendocrinol.* 2017;46(5):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.05.002>
47. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120(4):767-793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025>
48. Rempert AN, Sarria I, Standeven LR, et al. A systematic review of the psychosocial impact of polycystic ovarian syndrome before and after treatment. *Reprod Sci.* 2023;120(4):767-793. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01285-x>
49. Adamczak A, Plotek W, Głowińska A, et al. Time perspective as a mediator of depressive symptoms in patients with polycystic ovary syndrome. *Healthcare (Basel).* 2023;11(7):993. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11070993>
50. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;62(2):318-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1692-3>
51. Majidzadeh S, Mirghafourvand M, Farvareshi M, Yavarikia P. The effect of cognitive behavioral therapy on depression and anxiety of women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):332. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04814-9>
52. Dema H, Videtič Paska A, Kouter K, et al. Effects of mindfulness-based therapy on clinical symptoms and DNA methylation in patients with polycystic ovary syndrome and high metabolic risk. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(4):2717-2737. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb45040178>
53. Santos IK, Pichini GS, Daniel C, et al. Effects of high-intensity interval training in combination with detraining on mental health in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2022;13(2):318-325. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.948414>
54. Patten RK, McIlvenna LC, Moreno-Asso A, et al. Efficacy of high-intensity interval training for improving mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2023;13(1):3025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29503-1>
55. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.009>
56. Irandoust K., Taheri M. Effect of a high intensity interval training (HIIT) on serotonin and cortisol levels in obese women with sleep disorders. *Women Health Bull.* 2018;(6):1-5. doi: <https://doi.org/10.5812/whb.83303>
57. Li X, Wang S, Zhang L, et al. Amitriptyline plays important roles in modifying the ovarian morphology and improving its functions in rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary. *Arch Pharm Res.* 2019;42(4):344-358. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0573-z>
58. Alkan I, Kaplan S. An investigation of the potential effects of amitriptyline on polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate. *Histochem Cell Biol.* 2023;160(1):27-37. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-023-02188-3>
59. Rebar RW, Keator CS. Expanding our knowledge of premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2021;115(2):328-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.145>
60. Li M, Zhu Y, Wei J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2023;26(2):95-102. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
61. Hu M, Yeh YH, Munakata Y, et al. PRC1-mediated epigenetic programming is required to generate the ovarian reserve. *Nat Commun.* 2022;13(1):4510. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31759-6>
62. Xi D, Chen B, Tao H, et al. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2023;26(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00737-022-01289-7>
63. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, et al. Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2007;87(3):584-590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1523>
64. Chu K, Wang Y, He Y, et al. The psychosocial impact of premature ovarian insufficiency on male partners and their perceptions of the disease. *Psychol Health Med.* 2021;26(10):1248-1257. doi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1810717>
65. Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, et al. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clin Psychol Sci.* 2016;4(5):919-935. doi: <https://doi.org/10.1177/2167702616647924>
66. Liu J, Huang X, Cao X, et al. Serum biomarker analysis in patients with premature ovarian insufficiency. *Cytokine.* 2020;126(2):154876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154876>
67. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; A case control study. *Pak J Med Sci.* 2016;32(6):1340-1343. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.326.10828>
68. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):163. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01029-y>
69. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>

Рукопись получена: 11.09.2023. Одобрена к публикации: 22.09.2023. Опубликована online: 31.12.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; e-mail: [korsil2008@yandex.ru](mailto: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](mailto:endogin@mail.ru)  
**Евсеева Юлия Сергеевна** [Yulia S. Evseeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; e-mail: [evseeva.julia09@yandex.ru](mailto:evseeva.julia09@yandex.ru)

**Зеленкова-Захарчук Татьяна Анатольевна**, к.м.н. [Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8856>; e-mail: [tazach@mail.ru](mailto:tazach@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](mailto:s1981k@yandex.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](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**Михеев Роберт Константинович** [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С., Зеленкова-Захарчук Т.А., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 121-131. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, Zelenkova-Zakharchuk TA, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Mikheev RK. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121-131. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>

