

TOM 70 №1 2024
2024 VOL. 70 ISS. 1

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

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

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатный 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 Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 11.01.2024 г.
Подписано в печать 21.02.2024 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

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

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

ПОДПИСКА:

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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 70, №1

Январь-Февраль

2024

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)

ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)

БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)

БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва, РФ)

ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)

ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)

ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)

ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)

ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)

КИСЕЛЕВА Т.П., д.м.н., проф. (Екатеринбург, РФ)

КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)

МОКРЫШЕВА Н.Г., член-корр. РАН (Москва, РФ)

МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, РФ)

МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

РОЖИНСКАЯ Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)

САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)

СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)

ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)

ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)

NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

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

INDEXATION

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

SCOPUS metrics	CiteScore 2021	0.6
	SJR 2021	0.135
	SNIP 2021	0.365

EDITORIAL CONTACT

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

E-mail: probl@endojournals.ru

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

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

PRINTING HOUSE

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

SUBSCRIPTION

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

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Councill of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Problems of Endocrinology

Vol. 70 Issue 1

January-February

2024

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е		TABLE OF CONTENTS	
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
И.И. Дедов, О.Б. Безлепкина, М.С. Панкратова, Е.В. Нагаева, Е.Н. Райкина, В.А. Петеркова		Dedov I.I., Bezlepkina O.B., Pankratova M.S., Nagaeva E.V., Raykina E.N., Peterkova V.A.	
ГОРМОН РОСТА — 30 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕ	4	GROWTH HORMONE — 30 YEARS OF CLINICAL PRACTICE: PAST, PRESENT, FUTURE	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
М.С. Шеремета, А.А. Трухин, В.Д. Ярцев, Д.В. Юдаков, М.О. Корчагина, С.А. Годжаева		Sheremeta M.S., Trukhin A.A., Yartsev V.D., Yudakov D.V., Korchagina M.O., Gojaeva S.A.	
СЛЕЗНЫЙ АППАРАТ КАК ОРГАН РИСКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ	13	THE LACRIMAL APPARATUS AS AN ORGAN AT RISK DURING RADIONUCLIDE THERAPY	
О.О. Голоунина, Ж.Е. Белая, К.А. Воронов, А.Г. Солодовников, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов		Golounina O.O., Belaya Z.E., Voronov K.A., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Dedov I.I.	
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА	18	MACHINE LEARNING METHODS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACTH-DEPENDENT HYPERCORTISOLISM	
И.И. Ларина, Н.В. Маказан, К.В. Иващенко, Н.М. Платонова, Е.М. Орлова, М.А. Карева, Л.С. Созаева, М.Ю. Юкина, А.Н. Тюльпаков, А.С. Духанин, Н.Л. Шимановский, Е.А. Трошина		Larina I.I., Makazan N.V., Ivashchenko K.V., Platonova N.M., Orlova E.M., Kareva M.A., Sozaeva L.S., Yukina M.Y., Tulpakov A.N., Dukhanin A.S., Shimanovskii N.L., Troshina E.A.	
СИНДРОМ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР)	30	PRIMARY GENERALIZED GLUCOCORTICOID RESISTANCE: A CASE REPORT	
А.Р. Елфимова, А.К. Еремкина, О.Ю. Реброва, Е.В. Ковалева, Н.Г. Мокрышева		Elfimova A.R., Eremkina A.K., Rebrova O.Y., Kovaleva E.V., Mokrysheva N.G.	
АССОЦИАЦИЯ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ И ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ	38	ASSOCIATION BETWEEN PREOPERATIVE CHOLECALCIFEROL THERAPY AND HYPOCALCEMIA AFTER PARATHYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM	
Т.М. Черных, Д.А. Малюгин, М.В. Хачатуров, А.А. Шефер, В.И. Золоедов		Chernykh T.M., Malyugin D.A., Khachaturov M.V., Shefer A.A., Zolododov V.I.	
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ	46	CURRENT VIEWS ON THE TREATMENT OF INSULINOMA	
И.Д. Ожималов, Т.К. Каравайная, Ю.Д. Федорова, А.М. Горбачева, Е.Е. Бибик, И.С. Маганева, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева		Ozhimalov I.D., Karavaynaya T.K., Fedorova J.D., Gorbacheva A.M., Bibik E.E., Maganeva I.S., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G.	
ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА: СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	56	HYPERPARATHYROIDISM OF DIFFERENT GENESIS IN YOUNG PATIENTS WITH TURNER SYNDROME: CASE SERIES AND BRIEF REVIEW	
Е.О. Мамедова, Е.Г. Пржиялковская, С.А. Бурякина, Е.В. Бондаренко, А.М. Лапшина, М.Ю. Пикунов, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко		Mamedova E.O., Przhiyalkovskaya E.G., Buryakina S.A., Bondarenko E.V., Lapshina A.M., Pikunov M.Y., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.	
ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКРОМЕГАЛИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ: ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	66	ECTOPIC ACROMEGALY DUE TO BRONCHIAL NEUROENDOCRINE TUMORS: THE FIRST DESCRIPTION IN RUSSIA OF THREE CLINICAL CASES	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
С.В. Пылина, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева		Pyлина S.V., Eremkina A.K., Elfimova A.R., Gorbacheva A.M., Mokrysheva N.G.	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЭН1- АССОЦИИРОВАННОМ И СПОРАДИЧЕСКОМ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ	81	COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE COMPLICATIONS/ MANIFESTATIONS IN SPORADIC AND MEN1-RELATED PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM	
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES	
Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.В. Горбунова, Е.В. Волотова, А.И. Робертус, И.Е. Макаренко, В.Б. Сапарова, Р.В. Драй, В.И. Петров		Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I., Strygin A.V., Gorbunova J.V., Volotova E.V., Robertus A.I., Makarenko I.E., Saparova V.B., Drai R.V., Petrov V.I.	
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	91	FIXED RATIO COMBINATIONS GLP-1RA AND BASAL INSULIN: LITERATURE REVIEW	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
О.А. Малиевский, Р.И. Малиевская, В.А. Малиевский, А.Н. Тюльпаков		Malievskiy O.A., Malievskaya R.I., Malievskiy V.A., Tulpakov A.N.	
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА	100	PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME IN A CHILD	
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES	
Е.В. Екушева, Л.А. Суплотова, Ф.Х. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Гусова, М.Р. Бекуразова, А.П. Шепелькевич, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, А.Г. Кисиев, А.В. Анохина, В.В. Демидова, Н.В. Силина, Д.С. Рафикова, Д.М. Гасиева		Ekusheva E.V., Suplotova L.A., Dzgoeva F.K., Remizov O.V., Gusova Z.R., Bekurazova M.R., Shepelkevich A.P., Ershova E.V., Komshilova K.A., Kisiev A.G., Anokhina A.V., Demidova V.V., Silina N.V., Rafikova D.S., Gasieva D.M.	
РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА»	105	RESOLUTION BASED ON THE RESULTS OF THE INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL "COGNITIVE HEALTH OF A COMORBID PATIENT"	

ГОРМОН РОСТА — 30 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ



© И.И. Дедов, О.Б. Безлепкина, М.С. Панкратова, Е.В. Нагаева, Е.Н. Райкина*, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Эра рекомбинантных технологий, начавшаяся во второй половине XX века, позволила производить рекомбинантный гормон роста (рГР), необходимый для лечения низкорослости различного генеза. Настало время практически неограниченных возможностей получения рГР, что послужило стимулом для изучения эффективности и безопасности применения рГР, поиска оптимальных способов его использования и режимов дозирования. Многолетний опыт применения соматропина в клинической практике позволил получить данные об его эффективности прежде всего при соматотропной недостаточности у детей, изучить его действие на функциональное состояние различных органов и систем, расширить показания к использованию рГР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гормон роста; низкорослость; СТГ-дефицит; синдром Шерешевского-Тернера; синдром Ларона; идиопатическая низкорослость; задержка внутриутробного развития.

GROWTH HORMONE — 30 YEARS OF CLINICAL PRACTICE: PAST, PRESENT, FUTURE

© Ivan I. Dedov, Olga B. Bezlepina, Maria S. Pankratova, Elena V. Nagaeva, Elizaveta N. Raykina*, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The recombinant technologies era, which began in the second half of the XX century, made it possible to produce recombinant growth hormone (rGH) necessary for the treatment of stunting of various genesis. The time of practically unlimited possibilities of rGH production has come, which served as a stimulus for studying the efficacy and safety of rGH application, searching for optimal ways of its use and dosing regimes. Many years of experience in the use of somatropin in clinical practice allowed us to obtain data on its effectiveness primarily in somatotrophic insufficiency in children, to study its effect on the functional state of various organs and systems, and to expand the indications for the use of RGR.

KEYWORDS: growth hormone; short stature; growth hormone deficiency; Turner syndrome; Laron syndrome; idiopathic short stature; intrauterine growth retardation.

Практически неограниченные возможности получения рГР послужили стимулом для изучения эффективности и безопасности терапии с его применением, поиску оптимальных способов его использования и режимов дозирования. Впервые рекомбинантный человеческий гормон роста (рГР) был синтезирован в 1981 г. биотехнологической корпорацией Genentech (Сан-Франциско, Калифорния) [1].

Ранее для лечения гипопизарного нанизма применялся экстрагируемый из кадаверных гипофизов человека гормон роста [2]. В 1975 г. Н.А. Зарубиной была опубликована первая отечественная монография на тему «Гипофизарный нанизм (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение)», где был обобщен опыт лечения гипопизарных карликов. Однако использование гормона роста человека, полученного из трупных гипофизов, сопровождалось рядом ограничений и рисков, а развитие у пациентов болезни Крейтцфельда-Якоба подвигло к поиску альтернативных способов получения ГР. Поэтому широкое применение в клинической практике ГР получил только в конце 80-х — начале 90-х гг. прошлого столетия, после того как рекомбинантные технологии позволили производить его в неограниченных количествах.

Гормон роста стал вторым рекомбинантным препаратом, который был введен в клиническую практику вслед за инсулином. Поскольку исчезли ограничения в производстве гормона роста, начался этап активных клинических исследований с целью оптимизации лечения в отношении дозировки, времени введения и длительности применения препарата. В последующие годы рГР был одобрен для лечения различных форм низкорослости, было доказано, что он улучшает как конечный рост, так и влияет на многие обменные процессы в организме, в том числе улучшает психологические и социальные параметры.

В настоящее время создано множество препаратов рГР по всему миру: Сайзен («Мерк-Сероно», Италия), Хуматроп («Эли Лили», США), Омнитроп («Сандоз», Австрия), Генотропин («Пфайзер», США), Нордитропин («Ново Нордиск», Дания), Джинтропин («Дженсайенс», Китай) и другие. В Российской Федерации первый опыт применения соматропина датируется началом 90-х гг. XX века [3].

В 2006 году в Российской Федерации был зарегистрирован первый отечественный препарат рекомбинантного гормона роста — Растан. Высокая эффективность и безопасность длительного ежедневного применения рГР доказаны многолетним опытом его применения.

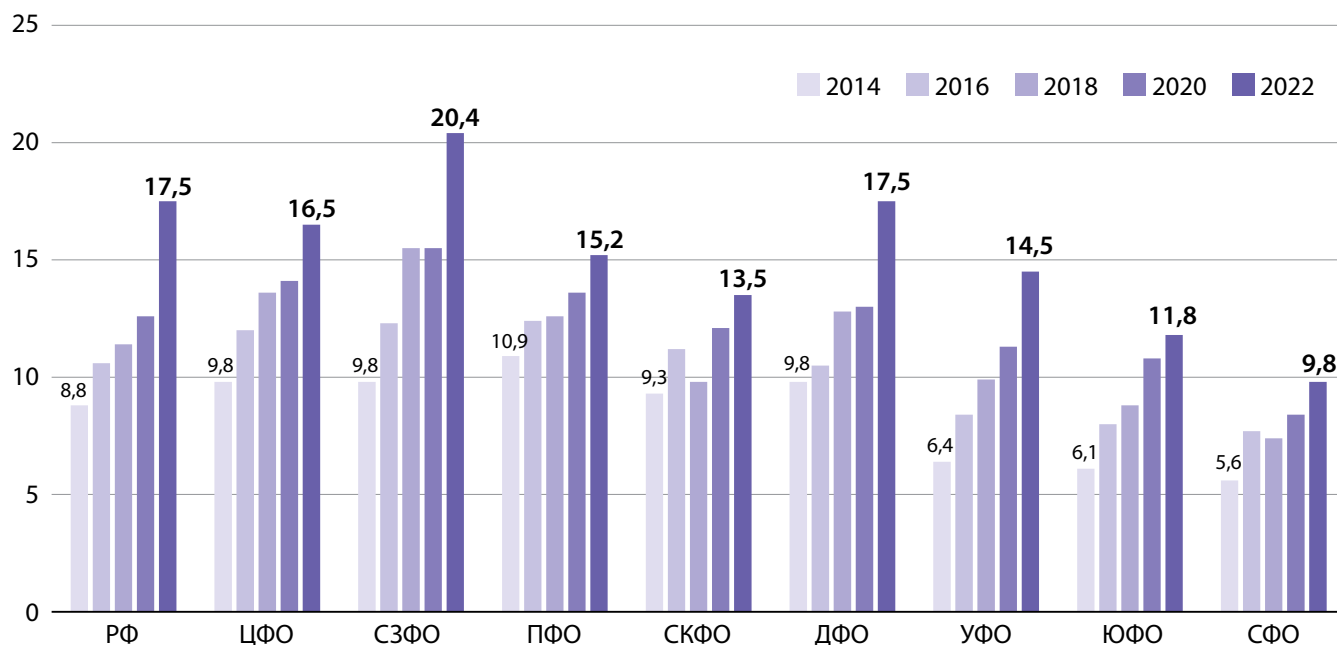


Рисунок 1. Динамика распространенности СТГ-дефицита в Российской Федерации на 100 000 населения по федеральным округам (2014–2022 гг.).

Таким образом, благодаря своевременной диагностике и доступности этиотропной терапии дети, ранее обреченные быть карликами, достигают целевых показателей роста и вырастают до 160–180 см.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным зарубежных источников, распространенность соматотропной недостаточности составляет 1–4 случая на 10 000 детей [4]. В Российской Федерации дефицит гормона роста составляет 1–2 случая на 10 000 детского населения. Распространенность соматотропной недостаточности в России за 9-тилетний период (2014–2022 гг.) составляет 17,5 на 100 000 детей и не одинакова в разных федеральных округах страны (рис. 1). Максимальная распространенность заболевания выявлена в Северо-Западном федеральном округе — 20,4 на 100 000 детей, меньше всего — в Сибирском (9,8 на 100 000 детей) и Южном федеральных округах (11,8 на 100 000 детей). Показатели встречаемости соматотропной недостаточности в Приволжском, Центральном и Дальневосточном федеральных округах близки к среднероссийским (15,2; 16,5 и 17,5 на 100 000 детского населения соответственно). В Северо-Кавказском и Уральском ФО заболевание встречается соответственно у 13,5 и 14,5 на 100 000 детей. Несмотря на территориальные различия имеется общая тенденция к увеличению распространенности заболевания во всех регионах Российской Федерации, в целом по стране распространенность за 9 лет увеличилась практически в 2 раза: с 8,8 до 17,7 на 100 000 детей.

СТГ-ДЕФИЦИТ У ДЕТЕЙ

Лечение СТГ-дефицита у детей является первым и основным показанием к заместительной терапии гормоном роста [5, 6]. Длительные наблюдения подтверждают, что при своевременно установленном диагнозе у детей возможно достижение целевых показателей роста.

Многолетний опыт лечения детей с соматотропной недостаточностью в Институте детской эндокринологии доказал эффективность и безопасность длительной терапии рГР на большой когорте российских пациентов. Детальный анализ длительной терапии гормоном роста 422 пациентов (202 девочки и 220 мальчиков) показал, что суммарная прибавка в росте составила у лиц мужского пола — 58,4 см, у лиц женского пола — 52,8 см. В итоге конечный рост у подростков, лечившихся в среднем 7 лет (от 6,0 до 10,5 мальчики и от 5,0 до 10,0 лет девочки), составил 174,7 см (173,0–179,5 см) у юношей и 162,3 см (158,8–164,4 см) у девушек. При этом разница между показателями прогнозируемого конечного роста и достигнутым ростом составила всего 1,3 см у юношей и 0,8 см у девушек. А у некоторых подростков SDS конечного роста даже превосходила SDS генетически прогнозируемого роста.

Метаболический эффект соматропина приводил к повышению общего тонуса организма, увеличению мышечной силы, нормализации липидного и углеводного обменов, повышению сердечного выброса и улучшению минерализации костей.

В течение последних 30 лет в Институте детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ведется системная работа по изучению функциональной системы, регулирующей синтез и секрецию СТГ, включая регуляторные белки гипоталамуса, гормоны гипофиза, ростовые и транскрипционные факторы, а также широкий спектр метаболических и системных эффектов СТГ в различные возрастные периоды.

Начало 1990-х гг. ознаменовалось началом активного изучения причин гипофизарного нанизма. Одной из первых в мире, совместно с Yamashita S. и другими японскими учеными, Фофанова О.В., изучая множественный дефицит гормонов аденогипофиза (МДГА), выявила дефекты в генах *PIT1* и *PROP1* [7–16]. Эти исследования были опубликованы в ведущих зарубежных журналах, признаны мировым научным сообществом

и многократно цитируются по сей день. При исследовании гена гормона роста (*GH1*) и гена рилизинга гормона роста (*GHRH*) как причины изолированного дефицита гормона роста (ИДГР) у детей были выявлены различные молекулярные дефекты (делеции, сдвиги рамки считывания, нонсенс и миссенс-мутации, а также сплайс-мутации) [17–19].

Большой вклад в изучение причин низкорослости внесли исследования Тюльпакова А.Н. [6] и Рубцова П.М. При их непосредственном участии активно изучался рецептор гормона роста (*GHR*), ответственный за развитие синдрома Ларона [20, 21]. Одновременно с этим Пятушкиной Г.А. проводились исследования полиморфизма гена рецептора гормона роста (*GHR*) [22].

Молекулярно-генетические исследования различных причин низкорослости, проведенные в конце 90-х гг. XX века, привели к формулированию понятия клинической гетерогенности и разного ростового эффекта на применение гормона роста.

Изучение синдромальной патологии роста продолжалось, и в 1997 году в мире был открыт *SHOX*-ген, локализованный на коротком плече X или Y-хромосомы, ответственный за развитие низкорослости при синдромах Шерешевского-Тернера и Лери-Вейлла [23]. Исследования Шандина А.Н. выявили мутации этого гена у 1,2% детей с идиопатической низкорослостью [24, 25]. Эти данные легли в основу детального изучения эффективности терапии рГР при синдроме Шерешевского-Тернера Панкратовой М.С. [26].

Проведенные исследования послужили основой для последующего изучения проблемы низкорослости у детей А.В. Витебской. Большой интерес представляло изучение причин идиопатической «семейной» низкорослости и синдромальных форм задержки роста, а также выработка показаний для назначения терапии рГР при подобных состояниях [27]. Первые исследования, рассматривающие возможность развития идиопатического СТГ-дефицита вследствие аутоиммунного гипопизита, проводились еще О.В. Фофановой и датируются 1993 годом [28].

Изучение причин низкорослости у детей развивалось быстрыми темпами, привлекая все большее внимание медицинского сообщества, и в 2005 г. О.А. Чиклаева завершила наши исследования, касающиеся молекулярно-генетических особенностей врожденной соматотропной недостаточности у детей в рамках европейской программы GeNeSIS. Были получены новые данные о встречаемости различных вариантов молекулярно-генетических дефектов при соматотропной недостаточности у детей в российской популяции [29].

Не только молекулярные основы, но и клинические проявления СТГ-дефицита были предметом изучения детских эндокринологов. В ходе изучения метаболических эффектов гормона роста Н.Н. Волеводз было выявлено, что у 58% детей с СТГ-дефицитом выявляется гиперхолестеринемия, остеопороз — у 36%, остеопения — у 47% детей, также было отмечено снижение размеров сердца относительно возраста [30].

За комплексные достижения в изучении нарушений секреции гормона роста при различных заболеваниях эндокринной системы у детей академику РАН, профессору В.А. Петерковой в 2004 г. была вручена нацио-

нальная премия лучшим врачам России «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине».

В 2005 г. на основании анализа зарубежных исследований и отечественного опыта применения гормона роста был разработан и опубликован первый Национальный консенсус по лечению соматотропной недостаточности [31], который позже был актуализирован и является по настоящее время основным документом, регламентирующим диагностику и лечение детей и подростков с соматотропной недостаточностью [32].

На протяжении последних 15 лет все дети с доказанной соматотропной недостаточностью обеспечиваются соматотропином за счет средств федерального бюджета. Проведенный М.В. Воронцовой медико-экономический анализ различных аспектов лечения детей с гипопизарным нанизмом доказал, что терапия детей в рамках государственной программы высокочрезвычайно является клинически и экономически эффективной [33, 34].

В последние годы стремительно развиваются знания об этиологических, патогенетических и молекулярно-генетических основах низкорослости. Понимание особенностей органогенеза гипопиза, физиологической роли СТГ в регуляции роста привело к открытию ряда моногенных форм гипопизитаризма, характеризующихся уникальной клинической картиной. В настоящее время известен целый ряд генов, ответственных за закладку и развитие структурных элементов гипопиза и синтез гормонов, таких как: *PROP1*, *POU1F1*, *PTX*, *LIF*, *HESX1*, *RPX3*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *GLI2*, *OTX2*, *GH1*, *GHRHR*, *RNPC3*, *IGSF1*, *TBL1X*, *TBX19*, *PCSK1*, *TCF7L1*, *PROKR2*, *FGFR1*, *FGF8*, *KAL1*, *ROBO1*, *ARNT2*, *PNPLA6*, *KCNQ1*. С каждым годом эта информация обновляется и дополняется.

Накопленные данные о молекулярно-генетических основах синдрома низкорослости у детей помогают раскрывать причины редких заболеваний и назначать для их лечения персонализированную терапию.

В настоящее время в зависимости от ситуации существует большой спектр генетических исследований для поиска причины низкорослости. Есть возможность изучить отдельный ген, панель генов (например, панель «Гипопизитаризм», включающую 23 наиболее часто встречающихся гена, ответственных за развитие гипопизарного нанизма), а также провести полноэкзомное секвенирование. Благодаря поддержке Национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» молекулярно-генетическое исследование при необходимости доступно всем детям из любого региона страны в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В дифференциальной диагностике различных форм низкорослости используется кариотипирование и хромосомный микроматричный анализ, особенно в случаях синдромальной низкорослости.

Результаты молекулярно-генетического исследования 625 детей выявили у 20,5% генетическую причину гипопизитаризма. Чаще всего встречались варианты в гене *PROP1* (44% — 56 пациентов, из них 16 сибсов), *GH1* (13% — 17 пациентов), *POU1F1* (7% — 9 пациентов)

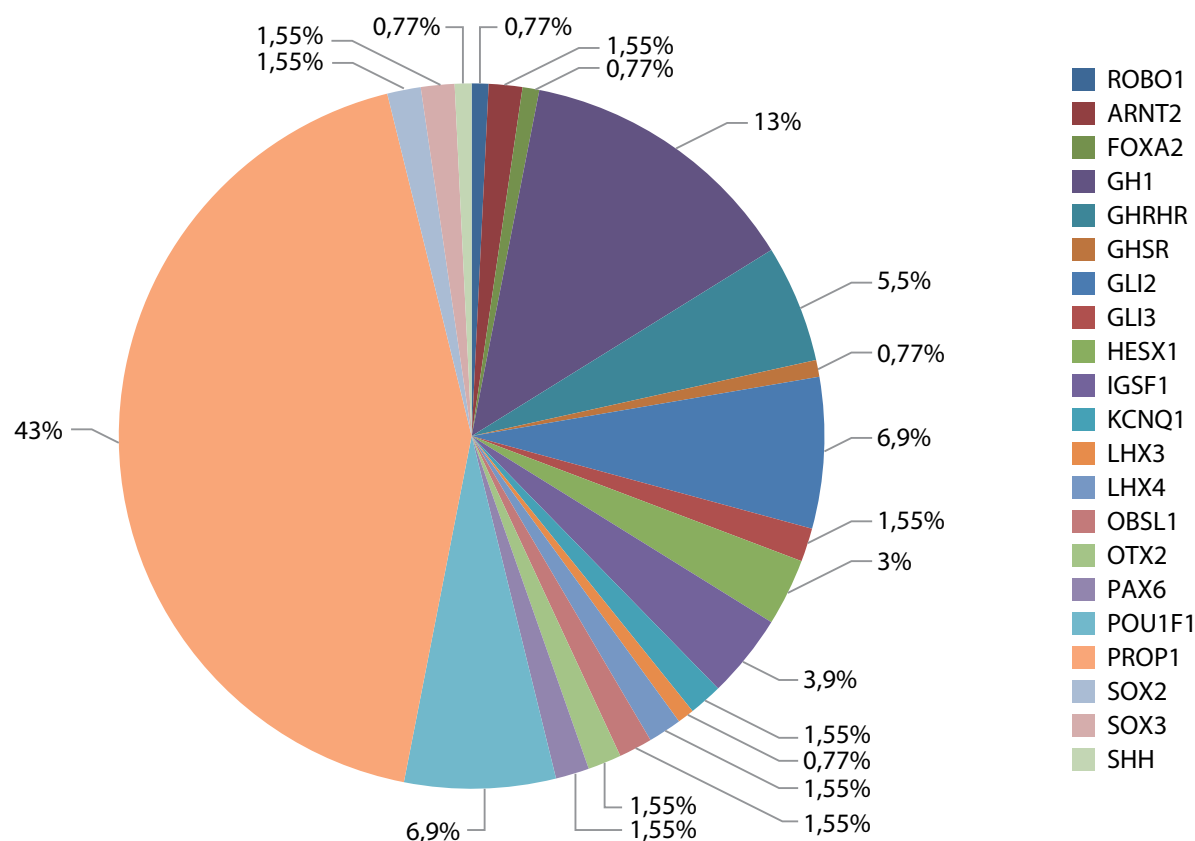


Рисунок 2. Генетическая разнородность гипопитуитаризма.

GLI2 (7% — 9 пациентов), *GHRHR* (5,5% — 7 пациентов), *IGSF1* (4% — 5 пациентов), *HESX1* (3% — 4 пациента) и др. (рис. 2).

Данное многолетнее исследование, в котором принимали участие детские эндокринологи из различных регионов Российской Федерации, позволило найти причину многих редких моногенных форм гипопитуитаризма. Так, только за последние 5 лет были выявлены 52 пациента с редкими синдромальными формами низкорослости (2 ребенка с артрогриппозом с холестазом (*VPS33B*), 1 — с синдромом Саньяд-Сакати (*TBCE*), 2 — с синдромом Рубинштейна-Тейби (*CREBBP*), 1 — с синдромом Робинсов (*DVL1*), 3 — с синдромом Ройфмана (*RNU4ATAC*), 5 — с «3-М» синдромом (*CUL7*), 3 — с синдромом Аарского-Скотта (*FGD1*), 2 — с синдромом Плавающей гавани (*SRCAP*), 5 — с синдромом Секкеля (*CENPJ*, *CEP63*, *RBBP8*), 2 — с анемией Фанкони (*ATR*), 8 — с дефектом гена агреггана (*ACAN*) и др.)

Таким образом, медико-генетические исследования последних лет существенно расширяют наши знания о причинах синдромальной низкорослости.

Планирующиеся исследования направлены на изучение редких моногенных форм гипопитуитаризма у детей и выявление гено-фенотипических корреляций при этой патологии для разработки персонализированного подхода к лечению и наблюдению.

СТГ-ДЕФИЦИТ У ВЗРОСЛЫХ

Гормон роста синтезируется в течение всей жизни и обладает не только рост-стимулирующим эффектом. Он определяет величину и силу мышечной массы, массу и минеральную плотность кости [35], регулирует жиро-

вой и углеводный обмен, объем внеклеточной жидкости [36], влияет на различные функции ЦНС, обладает влиянием на иммунитет. Как анаболический гормон он необходим на протяжении всей жизни взрослого человека. Продолжительность жизни больных с гипопитуитарной карликовостью без лечения на 20–30 лет короче общепопуляционной.

Первые плацебо-контролируемые долгосрочные исследования, посвященные терапии СТГ-дефицита у взрослых пациентов, датируются 1989 г. [37, 38]. В Российской Федерации изучение влияния дефицита ГР у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью началось в конце 90-х гг. XX века.

Исследования Е.В. Нагаевой включали изучение композиционного состава тела, подбор оптимальной дозы препарата рГР у взрослых пациентов, особенности течения гипопитуитаризма [39, 40].

К 2005 г. были подведены итоги и доказана эффективность и безопасность применения рГР у лиц старше 18 лет (О.Б. Безлепкина и соавт.) [41–43].

Клиническая картина дефицита СТГ у взрослых проявляется, помимо карликовости, висцеральным ожирением, гиперлипидемией, дислипидемией, характерно развитие нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе). Заместительная терапия рГР с использованием метаболической дозы (в 7–10 раз меньше ростостимулирующей дозы) помогает нормализовать показатели липидного обмена и улучшить минеральную плотность костной ткани. Установлено, что ГР обладает выраженным эффектом на процессы ремоделирования костной ткани. Денситометрические исследования выявили прогрессирующую остеопению и снижение процессов

остеосинтеза при соматотропной недостаточности [35]. Доказано, что у лиц, получающих заместительную терапию рГР, нормализуются процессы ремоделирования костной ткани [44].

Существуют многочисленные данные о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у взрослых с СТГ-дефицитом (диастолическая дисфункция миокарда, нарушение проводимости, сократимости, уменьшение массы миокарда, снижение фракции выброса) [45, 46]. А на фоне же лечения рГР происходит улучшение функции миокарда. Эти данные послужили основой для использования р-ГР при миокардитах, миокардиодистрофиях и сердечной недостаточности с положительным эффектом [47].

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ГОРМОНОМ РОСТА В РФ

На протяжении последних 15 лет в Российской Федерации все дети с доказанной соматотропной недостаточностью (гипофизарным нанизмом) бесплатно обеспечиваются соматотропином, который входит в перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств (действующий документ — Распоряжение Правительства РФ №2738-р от 10.12.2018 г.).

Государственная поддержка пациентов с дефицитом гормона роста масштабно началась в конце 2008 г., когда была создана программа «Высокозатратные нозологии» (ВЗН), первоначально она включала 7 нозологий, в том числе «гипофизарный нанизм». Спустя некоторое время — в 2019 г. — программа включала в себя уже 12 высокозатратных нозологий, а в 2020-м — 14 нозологий. При этом гипофизарный нанизм всегда был и остается неотъемлемой частью программы, что позволяет полноценно обеспечивать всех детей с соматотропной недостаточностью необходимым лечением и анализировать эффективность терапии рГР.

Сотрудниками Минздрава России совместно с экспертами — детскими эндокринологами Института детской эндокринологии — в целях осуществления государственных закупок проводится ежегодная экспертиза всех случаев соматотропной недостаточности у детей в России с последующим обеспечением их гормоном роста. С 2023 г. финансирование этих закупок стало проводиться при участии фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра».

Начиная с 2022 г. взрослые с впервые выявленным СТГ-дефицитом, а также молодые люди старше 18 лет с соматотропной недостаточностью после проведения ретестирования и подтверждения соматотропной недостаточности имеют возможность обеспечения рГР в рамках программы «14 высокозатратных нозологий». Не подлежат ретестированию подростки с подтвержденной молекулярно-генетической причиной заболевания и рядом других состояний, указанных в Консенсусе по диагностике соматотропной недостаточности [32].

Реестр пациентов с соматотропной недостаточностью на конец 2023 г. включал в себя 4639 пациентов (4520 детей и 119 взрослых).

ГОРМОН РОСТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, НЕ СВЯЗАННЫХ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Новые достижения привели к расширению клинического применения гормона роста, что открыло новые возможности в лечении других форм низкорослости. Это важный прогресс, который нельзя не отметить.

Еще в 1983 г. на Международной конференции по применению гормона роста возник вопрос о необходимости его использования у низкорослых детей, не имеющих СТГ-дефицита. Доступность рГР позволила проводить исследования его эффективности при различных негипофизарных причинах низкорослости. Целью терапии низкорослых детей без соматотропной недостаточности является увеличение скорости роста и нормализация линейного роста без воздействия на основные причины их заболевания. Рекомбинантный ГР применяется при различных состояниях, таких как синдромальная низкорослость (например, синдромы Шерешевского-Тернера, Сильвера-Рассела, Прадера-Вилли, Де Груши), хроническая почечная недостаточность, длительная терапия глюкокортикоидами в анамнезе, внутриутробная задержка роста, идиопатическая низкорослость, ювенильный идиопатический артрит, заболевания кроветворной системы, нейрофиброматоз, муковисцидоз и др. При всех этих заболеваниях низкорослость вызвана не соматотропной недостаточностью, для таких пациентов характерен дозозависимый характер эффективности ГР и проводится очень внимательный мониторинг.

В Российской Федерации, кроме соматотропной недостаточности, у детей и взрослых лечение гормоном роста одобрено при ХПН, синдроме Шерешевского-Тернера, синдроме Прадера-Вилли, низкорослости вследствие задержки внутриутробного развития.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (СШТ)

Терапия рГР применяется для увеличения роста у пациенток с СШТ, что позволяет им достичь роста, близкого к нормальному. В среднем использование рГР увеличивает рост пациенток на 5–8 см за 5–7 лет терапии, что, безусловно, демонстрирует его эффективность. Возраст начала и длительность лечения рГР влияет на конечный рост, поэтому очень важно начинать терапию как можно раньше, чтобы предотвратить замедление скорости роста, характерное для девочек с СШТ первых лет жизни. Оптимальный возраст начала терапии рГР при СШТ не определен, в большинстве стран лечение инициируют после 4 лет. Начальная доза рГР при СШТ составляет 0,05 мг/кг в сутки с последующей коррекцией в зависимости от ростового эффекта. При своевременно начатом лечении рГР большинство исследователей рекомендуют начинать лечение эстрогенами с 9–12 лет [26, 48].

В 2023 г. фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра» взял на себя обеспечение соматотропином пациентов с генетически подтвержденным синдромом Шерешевского-Тернера. Установлены следующие критерии для начала лечения: возраст от 4 до 14 лет; задержка роста до начала лечения (SDS роста для популяции $\leq 2,0$)

и рентгенологически установленный костный возраст меньше 13 лет. В настоящее время происходит экспертиза заявок и включение детей с СШТ в программу лечения.

ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ (ЗВУР)

В отдельную нозологию выделена низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития. Первое крупное рандомизированное исследование продолжительного применения рГР у этой когорты детей датируется 1990 г. Наличие ЗВУР в анамнезе связывают с повышенным риском развития низкорослости, ранним началом с быстрым прогрессированием полового созревания, нейро-когнитивными дисфункциями, метаболическими изменениями (сниженная плотность костей, нарушения углеводного обмена, дислипидемии), повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. У подавляющего большинства детей со ЗВУР наблюдается спонтанное догоняющее развитие в первые годы жизни.

В Институте детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в течение последних 20 лет проводятся наблюдение и при необходимости лечение низкорослых детей со ЗВУР. Е.В. Нагаевой изучен большой спектр клинических, гормональных, метаболических особенностей у пациентов со ЗВУР [49]. Многолетний опыт применения рГР у детей со ЗВУР доказал, что предикторами эффективности терапии являются доза препарата и сроки инициации терапии (как и при СТГ-дефиците предпочтительным является раннее начало терапии) [50].

Кроме того, гормон роста применяется в терапии низкорослости, обусловленной длительной терапией глюкокортикоидами у детей, для которых характерна супрессия активности центрального и периферического звена рострегулирующей системы. Совместно с клиникой Сеченовского Университета изучался вопрос применения рГР у детей с ревматическими заболеваниями, была показана эффективность и безопасность лечения этой когорты детей [51].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), характеризующаяся развитием уремии и связанной с ней потерей баланса между ИФР1 и ИФРСБ-3, также приводит к задержке роста у детей [52, 53], при этом наиболее выраженную низкорослость имеют дети с врожденными нарушениями [54]. Зарубежный и наш опыт свидетельствует об эффективности и безопасности лечения этой группы детей, низкорослость при ХПН у детей — одно из первых, не обусловленных СТГ-дефицитом состояний, одобренных для лечения рГР.

Перспективным направлением считалось и считается применение рГР в геронтологии. Первые сообщения об улучшении композиционного состава тела у пожилых мужчин с низкими уровнями ИФР-1 в плазме в ответ на инъекции рГР, опубликованное в 1990 г. [55], привлекло огромное внимание к рГР как к «антивозрастному» средству. Многие исследователи полагают, что изучение роли СТГ в процессах старения, механизме взаимодействия с факторами окружающей среды приведут к новым знаниям, важным как для индивидуального, так и для общественного здоровья [56].

Гормон роста также играет роль в поддержании скелетной массы у взрослых. Он стимулирует хондроциты и остеобласты, являющиеся клетками-предшественниками, участвующими в пролиферации и дифференцировке. В связи с описанными эффектами СТГ на костную ткань, предпринимались попытки назначения рГР людям с остеопорозом без СТГ-дефицита. Gonnelli S. и др. в своем плацебо-контролируемом исследовании показали, что у женщин в постменопаузальный период лечение рГР при остеопорозе увеличивает обмен костной ткани. Комбинированное лечение рГР и кальцитонином в течение 2 лет повышает и поддерживает МПК в позвоночнике и лучевой кости, снижая МПК бедренной кости [57]. В другом исследовании Barake M. с соавт. показали, что терапия рГР не всегда улучшает плотность костной ткани у женщин с возрастной потерей костной массы, но в большинстве случаев снижает риск переломов [58].

ПЕРСПЕКТИВЫ: ПРЕПАРАТЫ СТГ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Необходимость ежедневного подкожного введения рГР в течение многих лет часто является препятствием к оптимальному соблюдению режима лечения. Многие годы исследователи были сосредоточены на разработке препаратов СТГ длительного действия с целью продления периода полувыведения молекулы СТГ и снижения частоты введения.

В 2013 г. Европейским агентством лекарственных средств (ЕМА) был одобрен зарегистрированный ранее в Южной Корее депо — препарат LB03002 для еженедельного подкожного введения (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/somatropin-biopartners). Однако разрешение на его использование было отозвано ввиду того, что он не поступил в продажу в течение 3 лет.

В настоящее время активно проводятся исследования минимум восьми препаратов, в пяти случаях идет исследование III фазы [59]. При этом, в отличие от рГР, представляющего собой один пептид массой 22 кДа, производимый аналогичным всеми фармакологическими компаниями, каждый из препаратов длительного действия представляет собой отдельный химический субстрат, со своим профилем фармакокинетики и фармакодинамики. Mameli C. и соавт. в 2023 г. представили крупный метаанализ всех изучаемых препаратов СТГ длительного действия с 2012 по 2022 гг. и пришли к выводу о том, что в отношении эффективности и безопасности все доступные препараты были аналогичны рГР для ежедневного использования [60].

Таким образом, мы являемся свидетелями начала и широкого внедрения в клиническую практику лечения дефицита гормона роста как у детей, так и у взрослых. Казавшееся когда-то невероятным, становится рутинной практикой каждого детского эндокринолога. Развитие молекулярной генетики расширяет наше понимание основ гипопитуитаризма. Кто знает, возможно, следующие 10–20 лет ознаменуются появлением и генно-инженерной терапии, что позволит говорить о полной ликвидации карликовости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045–4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

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

Участие авторов. Райкина Е.Н., Панкратова М.С., Нагаева Е.В. — аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Дедов И.И. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Michael J. Cronin, Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: Pounds produced per mile of height. *The Journal of Pediatrics*. Volume 131. Issue 1, Supplement, 1997, Pages S5-S7, ISSN 0022-3476, doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70002-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70002-7)
2. Зарубина Н.А. Анаболические стероиды и гормон роста человека в терапии церебрально-гипофизарного нанизма: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — Москва, 1964. — 16 с.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Гончаров Н.П. и др. Опыт использования генно-инженерного гормона роста SAISEN для лечения детей с соматотропной недостаточностью: результаты клинической апробации в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 1994;40(6):30-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12189>
4. Bosch I Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Front Pediatr*. 2021 Feb 2;8:600962. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.600962>
5. Габиров А.Г., Пономаренко Н.А., Воробьев И.И. и др. Перспективы создания отечественных генно-инженерных препаратов для медицины. Растан — первый отечественный рекомбинантный гормон роста человека // *Проблемы Эндокринологии*. 2007;53(2):19-24. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200753219-24>
6. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс Принт; 1998.
7. Fofanova OV, Takamura N, Kinoshita E, et al. Rarity of PIT1 involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet*. 1998;77:360–5. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980605\)77:5<360:aid-ajmg4>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980605)77:5<360:aid-ajmg4>3.0.co;2-r)
8. Fofanova OV, Takamura N, Kinoshita E, et al. A mutational hot spot in the Prop-1 gene in Russian children with combined pituitary hormone deficiency. *Pituitary*. 1998;1:45–9. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009918924945>
9. Takamura N, Fofanova OV, Kinoshita E, et al. Gene analysis of PROP1 in dwarfism with combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 1999;9 Suppl B:12–7. doi: [https://doi.org/10.1016/s1096-6374\(99\)80075-6](https://doi.org/10.1016/s1096-6374(99)80075-6)
10. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, et al. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2601–4. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.5094>
11. Cogan JD, Wu W, Phillips JA, et al. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3346–9. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5142>
12. Obermannova B, Pfaeffle R, Zygmunt-Gorska A, et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP1 gene defects. *Horm Res Paediatr*. 2011;76:348–54. doi: <https://doi.org/10.1159/000332693>
13. Joy D. Cogan, Wei Wu, John A. Phillips, et al. The PROP1 2-Base Pair Deletion Is a Common Cause of Combined Pituitary Hormone Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 83, Issue 9, 1 September 1998, Pages 3346–3349, doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5142>
14. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, et al. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2601-4. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.5094>
15. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. — Москва, 1999. — 281 с.
16. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. и др. Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в гене PROP1: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста // *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(2):72-81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763272-81>
17. Фофанова О.В., Евграфов О.В., Поляков А.В. и др. Мутации сплайсинга гена GH-1 как молекулярная основа наследственного изолированного дефицита гормона роста у детей // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006 г; 141(3): 324-329
18. Fofanova OV, Evgrafov OV, Polyakov AV, et al. A novel splicing mutation in exon 4 (456G>A) of the GH1 gene in a patient with congenital isolated growth hormone deficiency. *Hormones (Athens)*. 2006;5:288–94. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11194>
19. Fofanova OV, Evgrafov OV, Polyakov AV, et al. A novel IVS2 -2A>T splicing mutation in the GH-1 gene in familial isolated growth hormone deficiency type II in the spectrum of other splicing mutations in the Russian population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:820–6. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020269>
20. Tiulpakov AN, Orlovsky IV, Kalintchenko N U, et al. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome) in a Russian girl of slavic origin caused by a common mutation of the GH receptor gene. *Journal of Endocrine Genetics*. — 2000. — Vol. 1, №2. — P. 95-100. doi: <https://doi.org/10.1515/JDHD.1999.1.2.95>
21. Tiulpakov A, Rubtsov P, Dedov I6 et al. A novel C-terminal growth hormone receptor (GHR) mutation results in impaired GHR-STAT5 but normal STAT-3 signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:542–7. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-2133>
22. Пятюшкина Г.А. Полиморфизм гена рецептора гормона роста и эффективность рекомбинантных препаратов гормона роста: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008. — 162 с.
23. Витебская А.В. Клинические синдромы, связанные с SHOX-геном. Проблемы Эндокринологии. 2004; 50(2): 10-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11387>
24. Шандин А.Н., Нагаева Е.В., Петеркова В.А. и др. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью // *Проблемы Эндокринологии*. 2010;56(6):14-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056614-23>
25. Шандин А.Н. Клинические варианты и молекулярные основы идиопатической низкорослости у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2011. — 124 с.
26. Панкратова М.С. Ростовые и метаболические эффекты терапии рекомбинантным гормоном роста и половыми стероидами у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2009. — 121 с.
27. Витебская А.В. Антропометрические, гормональные, рентгенологические и молекулярно-генетические проявления идиопатической низкорослости у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2003. — 152 с.
28. Фофанова О.В., Петеркова В.А., Крюкова И.В. и др. Соматотропная недостаточность у детей и антигипофизарные антитела как показатели гуморального аутоиммунитета у пациентов и их родителей. *Проблемы эндокринологии*. — 1993. — Т. 42, №3. — С. 10-15. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12035>
29. Чиклаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 166 с.
30. Волеводз Н.Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 281 с.

31. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей: Национальный Консенсус. Москва: АСК Юнион Печатные работы, 2005. — 5 с.
32. Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А. и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков // *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(6):402-411. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
33. Воронцова М.В. Лечение детей с гипопитарным нанизмом препаратами гормона роста: медицинские и экономические аспекты. Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2017. — 157 с.
34. Воронцова М.В., Нагаева Е.В., Найговзина Н.Б. Экономические и социальные аспекты лечения гипопитарного нанизма препаратами рекомбинантного гормона роста // *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(2):82-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763282-91>
35. Bouillon R, Koledova E, Bezlepikina O, et al. Bone status and fracture prevalence in Russian adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4993–8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0054>
36. Møller J, Frandsen E, Fisker S, et al. Decreased plasma and extracellular volume in growth hormone deficient adults and the acute and prolonged effects of GH administration: a controlled experimental study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:533–9. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.728550.x>
37. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, et al. The Effects of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone on Body Composition and Metabolism in Adults with Growth Hormone Deficiency. *N Engl J Med*. 1989;321:1797–803. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198912283212605>
38. Jørgensen JO, Pedersen SA, Thuesen L, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989;1:1221–5. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92328-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92328-3)
39. Нагаева Е.В. Клинические, гормональные и метаболические проявления врожденной соматотропной недостаточности у взрослых карликов на фоне заместительной терапии гормоном роста: Дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2002
40. Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б., Гончаров Н.П. и др. Вторичный гипотиреоз: особенности диагностики и лечения // *Проблемы Эндокринологии*. 2002;48(6):26-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11714>
41. Луценко А.С., Нагаева Е.В., Белая Ж.Е. и др. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых // *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(5):373-388. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10322>
42. Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В. Соматотропная недостаточность у взрослых. — Атлас. — М.: 2004. — 89 с.
43. Безлепкина О.Б. Синдром гипопитарной карликовости у взрослых: диагностика, клиника, медико-социальная реабилитация: Дис. ... докт. мед. наук. — М.: 2004. — 287 с.
44. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:193–211. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.008>
45. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Безлепкина О.Б. Эндокринные механизмы модуляции сердечной деятельности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: роль гормона роста // *Ожирение и метаболизм*. 2010;7(4):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5080>
46. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:18–29. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2394>
47. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation*. 2003;108:2648–52. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000100720.01867.1D>
48. Peterkova V, Savoy C, Bezlepikina O, et al. Efficacy and safety of Valtropin in the treatment of short stature in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1429–34. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.10.1429>
49. Нагаева Е.В. Рост, гормональный и метаболический статус у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в разные возрастные периоды: Дис. ... докт. мед. наук. — М.: 2021. — 406 с.
50. Нагаева Е.В. Низкорослость, обусловленная задержкой внутриутробного развития. Клинические и гормонально-метаболические особенности, возможности ростоestimлирующей терапии // *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(5):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13178>
51. Шарова А.А., Волеводз Н.Н., Петеркова В.А. Оценка состояния росторегулирующей системы и применение рекомбинантного гормона роста (генотропина) у детей с ревматическими заболеваниями и нарушением роста на фоне длительной глюкокортикостероидной терапии // *Проблемы Эндокринологии*. 2002;48(6):30-35
52. Mak RH, Cheung WW, Roberts CT. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18:17–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2007.07.009>
53. Gurevich E, Segev Y, Landau D. Growth Hormone and IGF1 Actions in Kidney Development and Function. *Cells*. 2021;10:3371. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10123371>
54. Sanchez CP. Growth-plate cartilage in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:643–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1307-6>
55. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323:1–6. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230101>
56. Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health*. 2019;37:19–30. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180018>
57. Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: a placebo controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:55–61. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1750.x>
58. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;59:39–49. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1440-0>
59. Pampanini V, Deodati A, Inzaghi E, et al. Long-Acting Growth Hormone Preparations and Their Use in Children with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2023;96:553–9. doi: <https://doi.org/10.1159/000523791>
60. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023 Jul;193:106805. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106805>

Рукопись получена: 13.02.2024. Одобрена к публикации: 14.02.2024. Опубликовано online: 28.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Райкина Елизавета Николаевна [Elizaveta N. Raykina, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7797-5919>; SPIN-код: 8987-9928; e-mail: dr.raykina@mail.ru

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

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

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 4009-2463;

e-mail: peterkovava@hotmail.com

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

e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Панкратова М.С., Нагаева Е.В., Райкина Е.Н., Петеркова В.А. Гормон роста — 30 лет клинической практики: прошлое, настоящее, будущее // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13432>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dedov II, Bezlepkin OB, Pankratova MS, Nagaeva EV, Raykina EN, Peterkova VA. Growth hormone — 30 years of clinical practice: yesterday, today, tomorrow. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13432>

СЛЕЗНЫЙ АППАРАТ КАК ОРГАН РИСКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ



© М.С. Шеремета¹, А.А. Трухин^{1*}, В.Д. Ярцев², Д.В. Юдаков¹, М.О. Корчагина¹, С.А. Годжаева^{2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия

³Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

В рамках статьи авторы анализировали доступные сведения о поражении слезного аппарата при проведении радионуклидной терапии. Отдельно рассмотрены описания поражений системы слезопродукции, главной и добавочных слезных желез, а также слезоотведения. Обнаружено, что поражение слезного аппарата характерно для терапии ¹³¹I по поводу рака щитовидной железы, а также для радиолигандной терапии с применением анти-PSMA-антител, меченных ¹⁷⁷Lu и ²²⁵Ac. При терапии ¹³¹I возможно формирование вторичной облитерации слезоотводящих путей, а при применении ¹⁷⁷Lu-PSMA и ²²⁵Ac-PSMA возможно поражение слезной железы с формированием клинически выраженного «синдрома сухого глаза». Патогенез таких поражений связан с накоплением радиоизотопа в тканях слезного аппарата, накопление при проведении терапии ¹³¹I реализуется в связи с экспрессией натрий-йодного симпортера в носослезном протоке, а при проведении терапии ¹⁷⁷Lu-PSMA и ²²⁵Ac-PSMA радиобиологический эффект реализуется в связи с экспрессией PSMA тканью слезной железы. Анализ доступных источников показал, что на сегодняшний день отсутствуют результаты систематических исследований, посвященных проблеме, имеется дефицит знаний, касающихся индивидуальных рисков развития этих осложнений, не разработаны способы их профилактики, имеющие доказанную эффективность, а применяющиеся методы лечения имеют относительно низкую эффективность. Авторы приходят к заключению, что усиление междисциплинарного взаимодействия, а также организация методологически выверенных и корректных исследований может способствовать решению задач, связанных с изучением рассматриваемых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радионуклидная терапия; офтальмология; 131-йод; 177-лютеций; 225-актиний; вторичная облитерация слезоотводящих путей; слезные железы.

THE LACRIMAL APPARATUS AS AN ORGAN AT RISK DURING RADIONUCLIDE THERAPY

© Marina S. Sheremeta¹, Alexey A. Trukhin^{1*}, Vasily D. Yartsev², Danila V. Yudakov¹, Maria O. Korchagina¹, Sugra A. Gojaeva^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

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

Within the framework of the article, the authors analyzed the available information about the damage to the lacrimal apparatus during radionuclide therapy. In focus of article lesions of the lacrimal production system, the main and accessory lacrimal glands, as well as lacrimal drainage are considered. It was found that damage to the lacrimal apparatus is characteristic of ¹³¹I therapy for thyroid cancer, as well as for radioligand therapy using anti-PSMA antibodies labeled with ¹⁷⁷Lu and ²²⁵Ac. ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA may damage the lacrimal gland with the formation of a clinically pronounced "dry eye syndrome". The pathogenesis of such lesions is associated with the accumulation of a radioisotope in the tissues of the lacrimal apparatus, while during therapy with ¹³¹I, accumulation is realized due to the expression of the sodium-iodine symporter in the nasolacrimal duct, and during therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA, the radiobiological effect is realized in connection with the expression PSMA by lacrimal tissue. An analysis of the available sources showed that to date there are no results of systematic studies on the problem, there is a lack of knowledge regarding the individual risks of developing these complications, methods for their prevention that have proven effectiveness have not been developed, and the treatment methods used, having relatively low efficiency, are not specialized. The authors concluded that the strengthening of interdisciplinary interaction, as well as the organization verification methodology and correct studies, can contribute to solving problems related to the study of the complications under consideration.

KEYWORDS: radionuclide therapy; ophthalmology; 131-iodine; 177-lutetium; secondary obliteration of the lacrimal tract; lacrimal apparatus.

Слезный аппарат представляет собой комплекс, функционально состоящий из двух частей: системы слезопродукции и системы слезоотведения. Слезная жидкость образуется главной слезной железой, а также множеством добавочных, находящихся в конъюнктиве и веках. Система слезоотведения анатомически состоит

из расположенных на верхнем и нижнем веках слезных точек, продолжающихся слезными канальцами, слезным мешком и носослезным протоком, который открывается в нижний носовой ход. Функционирование слезной системы состоит в непрерывном образовании слезной жидкости, которая омывает глазную поверхность



и по слезоотводящим путям эвакуируется в носовую полость.

При нарушении слезопродукции возникает дефицит слезной жидкости, вследствие чего формируется «синдром сухого глаза», при недостаточности слезоотведения возникает слезотечение, сопровождающееся развитием воспалительных изменений на глазной поверхности и в просвете слезоотводящих путей.

Радионуклидная терапия может сопровождаться присутствием радиоактивного изотопа в слезной железе и слезоотводящих путях, т.к. слезная жидкость представляет собой фильтрат плазмы крови [1]. Слезный аппарат — это зона повышенного накопления радиоизотопа при проведении радионуклидной терапии и диагностики радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) на основе ^{131}I , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{68}Ga , $^{99\text{mTc}}$ и др. [2–4]. С клинической точки зрения, после однократного курса радиойодтерапии ^{131}I в 9% случаев развивается вторичная облитерация слезоотводящих путей, а в случае увеличения суммарной активности при повторных курсах вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей возрастает до 25% [5]. Радионуклидная терапия, проводимая по поводу метастазов рака предстательной железы PSMA лигандами, меченными ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{68}Ga , сопровождается интенсивным накоплением РФЛП в слезных железах, что объясняет риск развития постлучевых осложнений в виде нарушения слезопродукции [4, 6, 7].

ТЕРАПИЯ ^{131}I -ЙОДОМ (^{131}I)

В литературе представлено описание случаев развития осложнений со стороны слезной системы у пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом. Описаны случаи развития ксеротических изменений («синдрома сухого глаза») со стороны глазного яблока, связанные с поражением слезных желез [8–11], а также случаи развития осложнений со стороны носослезного протока, когда формируется облитерация путей слезоотведения [5, 12–16].

Радиоактивный изотоп йода (^{131}I) накапливается в тиреоцитах, что позволяет использовать его в качестве диагностического и терапевтического агента у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Транспорт ^{131}I осуществляется с помощью белка-переносчика ионов йода — натрий-йодного симпортера (НЙС). НЙС — это гликопротеин цитоплазматической мембраны, который реализует активный транспорт йода в щитовидной железе и других тканях, таких как слюнные железы, желудок, лактирующие молочные железы, тонкий кишечник и плацента [17]. В щитовидной железе НЙС-опосредованное поглощение йода играет ключевую роль в биосинтезе гормонов щитовидной железы, а при проведении терапии радиоактивным йодом при помощи НЙС реализуется концентрирование ^{131}I в щитовидной железе и развивается местный радиобиологический эффект. Однако поглощение экстратиреоидными тканями ^{131}I способствует возникновению нежелательных побочных эффектов радиойодтерапии. Известно, что тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует поглощение ^{131}I через активацию транскрипции *SLC5A5* — гена, кодирующего белок НЙС, поэтому для повышения эффективности

радиойодтерапии перед ее проведением увеличивают концентрацию ТТГ плазмы крови. Вместе с тем рецепторы ТТГ обнаруживаются не только в тканях щитовидной железы, но и экстратиреоидно, что обуславливает захват ^{131}I тканями, осуществляющими значимую экспрессию НЙС. Таким образом, для проведения терапии радиоактивным йодом теоретически необходимо максимально увеличить экспрессию НЙС тканями щитовидной железы для реализации максимального местного радиобиологического эффекта, одновременно снизив до минимума экспрессию НЙС вне щитовидной железы для снижения вероятности развития экстратиреоидных осложнений. Однако на сегодняшний день способов, позволяющих повысить восприимчивость щитовидной железы к ^{131}I при одновременном ее снижении вне щитовидной железы, не разработано.

Поражение слезной железы

Проведенные ретроспективные исследования показали, что «синдром сухого глаза», возникающий после радиойодтерапии, связан с поражением не только главной слезной железы, но и добавочных желез; при этом происходит нарушение выработки как водного, так и липидного компонентов слезной пленки. Кроме того, снижение уровня слезопродукции происходит даже в случае терапии малыми активностями [9–11, 18, 19]. Клиническим проявлением поражения слезных желез и нарушения слезопродукции является развитие сухого кератоконъюнктивита. Стоит отметить, что почти в четверти наблюдаемых случаев изменения имеют транзиторный характер и не требуют какой-либо специальной коррекции [11, 20, 21].

Авторы, проводившие исследования, которые касались патоморфологических изменений слезной железы после воздействия ^{131}I , пришли к заключению, что в основе механизма поражения лежит оксидативный стресс, индуцированный ионизирующим излучением [22]. Согласно распространенному мнению, ионизирующее излучение приводит к развитию реакций, вследствие которых образуются свободные радикалы, которые взаимодействуют с внутриклеточными мембранами, нарушая их целостность [23, 24]. Полученные в ходе патоморфологических исследований на животной модели результаты показали, что непосредственно после воздействия ^{131}I в ткани слезной железы возникает выраженный воспалительный процесс, который сопровождается метаплазией эпителиальных клеток, а также апоптотическими изменениями на фоне индуцированного радиационным воздействием фиброза [8, 22, 25].

Проведенные исследования не выявили корреляций между частотой и/или степенью поражения слезной железы и введенной активностью ^{131}I [9, 11]. К настоящему моменту не разработаны какие-либо схемы профилактики осложнений радиойодтерапии со стороны слезной железы, которые имели бы доказанную клиническую эффективность. Ведутся экспериментальные исследования, в рамках которых изучают возможности антиоксидантной защиты медикаментозными средствами-антиоксидантами: витаминами D и E, коэнзимом Q10, препаратами на основе цинка, ликопина и ресвератрола [8, 22, 25–27]. Нами не найдено клинических рекомендаций по специфическому лечению данного осложнения.

Облитерация слезоотводящих путей

Несмотря на то что физиологическая роль захвата йода слизистой оболочкой носослезного протока на сегодняшний день неясна, иммуногистохимическими исследованиями подтверждена экспрессия НИС в дистальных отделах носослезного протока [2]. При помощи лучевых исследований подтверждено наличие в некоторых случаях фиксации в носослезном протоке радиоактивного йода после проведения радиойодтерапии [28–30]. Несмотря на то что максимальный захват ^{131}I , очевидно, происходит в первые часы после введения радиологической активности, клинические проявления в виде развития дакриостеноза и непроходимости слезоотводящих путей реализуются через несколько месяцев [5, 12, 13, 15]. Вероятность развития клинически значимого дакриостеноза возрастает пропорционально величине введенной активности [15, 28]. Частота развития нарушения слезоотведения, по различным оценкам, находится в диапазоне от 5 до 18% случаев при однократном курсе радиойодтерапии [14, 15, 31, 32].

Патоморфологический анализ изменений, происходящих в области устья носослезного протока у пациентов с развившейся непроходимостью слезоотводящих путей после терапии радиойодом, показал, что они имеют типичный характер. Так, обнаружена десквамация эпителия носослезного протока и нарушение морфологии слизистых желез на фоне умеренного фиброза [33].

Специфических методов профилактики этого осложнения, а также патогенетически обоснованных методов лечения не предложено. Большинство авторов сходятся во мнении, что целесообразно назначать глазные лубриканты, слезозамещающие и противовоспалительные капли [12, 14, 16]. К настоящему времени отсутствуют сведения о результатах достоверных с позиций доказательной медицины исследований, показавших эффективность каких-либо способов профилактики накопления ^{131}I в слезоотводящих путях, а также реализации радиобиологического эффекта такого накопления. Авторы посвященных этому вопросу исследований полагают, что теоретически положительный эффект может быть достигнут при применении амифостина, а также при конкурентном ингибировании НИС носослезного протока перхлоратом натрия. Вместе с тем на сегодняшний день результатов экспериментальных или клинических исследований по этому вопросу представлено не было [12, 16]. В случае возникновения клинически значимой непроходимости слезоотводящих путей прибегают к классическим оперативным вмешательствам [12, 13, 15, 28, 31, 32], хотя известен по крайней мере один случай эффективной реканализации слезоотводящих путей, выполненной под трансканаликулярным эндоскопическим контролем [34].

ТЕРАПИЯ ^{177}Lu -ПСОМА (^{177}Lu), ^{225}Ac -АКТИНИЕМ (^{225}Ac)

В клинической практике ^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA используют у пациентов, страдающих раком предстательной железы, в рамках радиолигандной терапии [6, 35]. Эпителий предстательной железы экспрессирует белок PSMA (prostate specific membrane antigen — простатспецифический мембранный антиген); аналогичная экспрессия характерна для клеток некоторых видов рака предста-

тельной железы. Проведенные исследования показали, что PSMA обнаруживается также вне предстательной железы, в частности в тканях почки, слюнных и слезных желез, однако концентрация PSMA в опухолях, как правило, значительно превышает таковую в неизмененных тканях. При проведении радиолигандной терапии системно вводят анти-PSMA антитело, меченное изотопами ^{177}Lu и ^{225}Ac , которые являются источниками β - и α -излучения соответственно. Механизм действия радиолигандной терапии состоит в том, что при возникновении реакции антиген-антитело происходит концентрирование радиоизотопа в месте экспрессии антигена, в данном случае PSMA. При этом эффект развивается и вне предстательной железы при условии значимой экспрессии PSMA.

Поражение слезной железы

В ткани слезной железы активно экспрессируется PSMA, что приводит к избыточному накоплению ^{177}Lu и ^{225}Ac при проведении радиолигандной терапии [4, 36, 37]. Физиологическая роль экспрессии PSMA слезной железой до сегодняшнего дня остается неясной. В то же время показано, что при некоторых заболеваниях, связанных с непосредственным поражением слезной железы, в частности при синдроме *Sjögren*, отмечено снижение экспрессии этого белка, а отклонение его значений от нормальных может рассматриваться как диагностический признак некоторых дегенеративных состояний слезной железы [38]. По различным данным, «синдром сухого глаза» развивается у 3–29% пациентов, перенесших терапию ^{177}Lu -PSMA [39, 40]. Сведений о вероятности развития клинически выраженного «синдрома сухого глаза» при терапии ^{225}Ac -PSMA к настоящему времени не представлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, слезный аппарат представляет собой орган риска при проведении радионуклидной терапии. Индуцированные нарушения могут касаться как системы слезопродукции, так и системы слезоотведения.

Наиболее актуальными задачами в контексте рассматриваемой проблемы нам представляется: исследование индивидуальных факторов риска развития нарушения слезопродукции и слезоотведения у пациентов, получающих соответствующее лечение, а также выявление взаимосвязи между протоколом радионуклидной терапии, клиническими особенностями, а также дакриологическим статусом пациента в момент проведения терапии; разработка персонализированных способов профилактики осложнений.

На сегодняшний день способы устранения осложнений не отличаются от способов коррекции первичных нарушений слезопродукции и слезоотведения, при этом их относительная эффективность ниже у пациентов с радиологически индуцированными нарушениями. Вместе с тем наличие сведений об особенностях патоморфологических изменений объясняет необходимость разработки специальных хирургических вмешательств у этой группы больных, методов профилактики и лечения осложнений со стороны слезного аппарата.

Проведение совместных многоцентровых исследований, не содержащих методологических погрешностей, позволит расширить понимание патогенеза рассматриваемых осложнений, а значит, станет возможна разработка

клинически эффективных способов профилактики поражения слезного аппарата при радионуклидной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Материал подготовлен в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации, регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6 «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах»; при подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

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

Участие авторов. Трухин А.А. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Ярцев В.Д. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи;

Шеремета М.С. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Юдаков Д.В. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Корчагина М.О. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Годжаева С.А. — существенный вклад в концепцию исследования, а также в получение и анализ данных, написание статьи и внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

Благодарности. Авторы выражают признательность руководству ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова» за оказанную юридическую поддержку в объединении междисциплинарных усилий для исследования фармакобезопасности при применении радиофармацевтических лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Adigal SS, Rizvi A, Rayaroth NV, et al. Human tear fluid analysis for clinical applications: progress and prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021; 21(8):767-787. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1941879>
- Leder O. The significance of extrathyroidal radioactive iodine accumulation and secretion in clinical pathology. *Histochemistry.* 1982; 74(4):585-588. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00496673>
- Chatachot K, Shiratori S, Chaiwatanarat T, et al. Patient dosimetry of (177)Lu-PSMA I&T in metastatic prostate cancer treatment: the experience in Thailand. *Ann Nucl Med.* 2021; 35(11):1193-1202. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01659-8>
- Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [(177)Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016; 18(3):437-445. doi: <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0942-0>
- Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK, et al. Clinical and Demographic Characteristics of Tearing in Patients after Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer. *Curr Eye Res.* 2021; 46(9):1320-1324. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1878229>
- Kamaldeep, Wanage G, Sahu SK, et al. Examining Absorbed Doses of Indigenously Developed (177)Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients at Baseline and During Course of Peptide Receptor Radioligand Therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021; 36(3):292-304. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3640>
- Banerjee SR, Kumar V, Lisok A, et al. (177)Lu-labeled low-molecular-weight agents for PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(12):2545-2557. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04434-0>
- Acar U, Atilgan HI, Acar DE, et al. The effect of short-term vitamin E against radioiodine-induced early lacrimal gland damage. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(10):886-891. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0763-z>
- Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B, et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2007; 32(9):696-699. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318124fdb6>
- Solans R, Bosch JA, Galofre P, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 2001; 42(5):738-743
- Zettinig G, Hanselmayer G, Fueger BJ, et al. Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29(11):1428-1432. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-002-0969-0>
- Ali MJ. Iodine-131 Therapy and Nasolacrimal Duct Obstructions: What We Know and What We Need to Know. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016; 32(4):243-248. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000647>
- Brockmann H, Wilhelm K, Joe A, et al. Nasolacrimal drainage obstruction after radioiodine therapy: case report and a review of the literature. *Clin Nucl Med.* 2005; 30(8):543-545. doi: <https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000170013.84378.2a>
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Kato JM, et al. Lacrimal System Obstruction After Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Carcinomas: A Prospective Comparative Study. *Thyroid.* 2016; 26(12):1761-1767. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0657>
- Fard-Esfahani A, Farzanefar S, Fallahi B, et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2012; 33(10):1077-1080. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283570fb8>
- Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом // *Проблемы эндокринологии.* — 2018; 64(6):397-401. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9716>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* 2014; 35(1):106-149. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Diamond-Rossi SA, Jonklaas J, Jensen RE, et al. Looking under the hood of «the Cadillac of cancers»: radioactive iodine-related craniofacial side effects among patients with thyroid cancer. *J Cancer Surviv.* 2020; 14(6):847-857. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-020-00897-5>
- Koca G, Acar U, Atilgan HI, et al. Changes in conjunctival cytology and tear function tests with radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(8):694-699. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0705-9>
- da Fonseca FL, Yamanaka PK, Mazoti L, et al. Correlation among ocular surface disease, xerostomia, and nasal symptoms in patients with differentiated thyroid carcinoma subjected to radioiodine therapy: A prospective comparative study. *Head Neck.* 2017; 39(12):2381-2396. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24895>
- Белдовская Н.Ю., Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпов А.А. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом и методы ее коррекции // *Офтальмологические ведомости.* — 2017;10(4):13-17

22. Acar DE, Acar U, Yumusak N, et al. Reducing the histopathological changes of radioiodine to the lacrimal glands by a popular anti-oxidant: lycopene. *Curr Eye Res.* 2014; 39(7):659-665. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.867354>
23. Gomes T, Song Y, Brede DA, et al. Gamma radiation induces dose-dependent oxidative stress and transcriptional alterations in the freshwater crustacean *Daphnia magna*. *Sci Total Environ.* 2018; 628-629:206-216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.039>
24. Datta K, Suman S, Kallakury BV, et al. Exposure to heavy ion radiation induces persistent oxidative stress in mouse intestine. *PLoS One.* 2012; 7(8):e42224. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042224>
25. Ornek F, Acar DE, Acar U, et al. Short- and long-term effects of zinc treatment on lacrimal gland histopathology and tear functions tests in radioiodine-administered rats. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20170010>
26. Eksioglu U, Atilgan HI, Yakin M, et al. Antioxidant effects of vitamin D on lacrimal glands against high dose radioiodine-associated damage in an animal model. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019; 38(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1080/15569527.2018.1498507>
27. Yakin M, Eksioglu U, Sadic M, et al. Coenzyme Q10 for the Protection of Lacrimal Gland against High-Dose Radioiodine Therapy-Associated Oxidative Damage: Histopathologic and Tissue Cytokine Level Assessments in an Animal Model. *Curr Eye Res.* 2017; 42(12):1590-1596. doi: <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1362006>
28. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, et al. Iodine-131 Therapy and Lacrimal Drainage System Toxicity: Nasal Localization Studies Using Whole Body Nuclear Scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017; 33(1):13-16. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000603>
29. Sakahara H, Yamashita S, Suzuki K, et al. Visualization of nasolacrimal drainage system after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2007; 21(9):525-527. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-007-0056-5>
30. Yuoness S, Rachinsky I, Driedger AA, et al. Differentiated thyroid cancer with epiphora: detection of nasolacrimal duct obstruction on I-131 SPECT/CT. *Clin Nucl Med.* 2011; 36(12):1149-1152. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182336016>
31. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio MA, et al. Nasolacrimal duct obstruction following radioactive iodine 131 therapy in differentiated thyroid cancers: review of 19 cases. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:2479-2484. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S71708>
32. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, et al. Nasolacrimal obstruction secondary to (I131) therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2004; 20(2):126-129. doi: <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000117340.41849.81>
33. Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction as a Specific Complication of Treatment With Radioactive Iodine (Morphological Study). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020; 36(3):250-253. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001521>
34. Inomata D, Hoshi S, Alcantara C, et al. Dacryocystoscopic recanalization of lacrimal passage obstruction/stenosis after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022; 25:101344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101344>
35. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, et al. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging.* 2018; 17:1536012118776068. doi: <https://doi.org/10.1177/1536012118776068>
36. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, et al. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2016; 37(11):1169-1179. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000566>
37. Klein Nulent TJW, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(5):478-486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.01.011>
38. Li R, Li D, Li X, et al. The Appearance of Sjogren Syndrome on 68Ga-PSMA-11 PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(6):517-519. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003584>
39. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Thera PTI, the A, New Zealand U, Prostate Cancer Trials G. [(177)Lu]-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 397(10276):797-804. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
40. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 385(12):1091-1103. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>

Рукопись получена: 22.08.2022. Одобрена к публикации: 26.07.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трухин Алексей Андреевич [Alexey A. Trukhin, high school-research teacher];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>; SPIN-код: 4398-9536; e-mail: alexey.trukhin12@gmail.com

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

Ярцев Василий Дмитриевич, к.м.н. [Vasiliy D. Yartsev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>;
SPIN-код: 4358-2147; e-mail: info@eyeacademy.ru

Юдаков Данила Витальевич [Danila V. Yudakov, master]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>;
SPIN-код: 9299-6542; e-mail: danila27.03@mail.ru

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

Годжаева Сугра Акифовна [Sugra A. Godzhaeva, bachelor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9272-6348>;
e-mail: Sugra.godzhaeva@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шеремета М.С., Трухин А.А., Ярцев В.Д., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Годжаева С.А. Слезный аппарат как орган риска при проведении радионуклидной терапии в онкоэндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13163>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremeta MS, Trukhin AA, Yartsev VD, Yudakov DV, Korchagina MO, Gojaeva SA. The lacrimal apparatus as an organ at risk during radionuclide therapy. *Problems of Endocrinology.* 2024; 70(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13163>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА



© О.О. Голоунина^{1*}, Ж.Е. Белая¹, К.А. Воронов², А.Г. Солодовников^{2,3}, Л.Я. Рожинская¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²ООО «Статэндокс», Екатеринбург, Россия

³Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

ЦЕЛЬ. Разработка неинвазивного способа дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), а также оценка эффективности оптимального алгоритма прогнозирования вероятности АКТГ-эктопированного синдрома (АКТГ-ЭС), полученного с использованием методов машинного обучения на основе анализа клинических данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках одноцентрового, одномоментного, когортного исследования проведено ретроспективное прогнозирование вероятности АКТГ-ЭС среди пациентов с АКТГ-зависимым ЭГ. Пациенты случайным стратифицированным отбором разделены на 2 выборки: обучающую/тренировочную (80%) и тестовую (20%). Для построения прогностических моделей использовали 11 алгоритмов машинного обучения: линейный дискриминантный анализ (Linear Discriminant Analysis), логистическую регрессию (Logistic Regression), эластичную сеть (GLMNET), метод опорных векторов (SVM Radial), метод k-ближайших соседей (k-nearest neighbors, kNN), наивный байесовский классификатор (Naive Bayes), бинарное дерево решений (CART), алгоритмы дерева решений C5.0, бутстрэп-агрегирование CART (Bagged CART), случайный лес (Random Forest), градиентный бустинг (Stochastic Gradient Boosting, GBM).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 223 пациента (163 женщины, 60 мужчин) с АКТГ-зависимым ЭГ, из них 175 пациентов с БИК, 48 — с АКТГ-ЭС. В результате предварительной обработки данных и отбора наиболее информативных признаков финальными переменными для классификации и прогнозирования АКТГ-ЭС отобраны: уровень АКТГ в 08:00, уровень калия (минимальное значение в активной стадии заболевания), показатели кортизола в суточной моче, кортизола в крови в 23:00, кортизола в слюне в 23:00, наибольший размер аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга. Наилучшую предсказательную способность из всех обученных моделей машинного обучения по всем трем итоговым метрикам — ROC-AUC (0,867), чувствительность (90%), специфичность (56,4%) — на тренировочной выборке продемонстрировала модель градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM). На тестовой выборке показатели AUC, чувствительности и специфичности модели в отношении прогнозирования АКТГ-ЭС составили 0,920; 77,8% и 97,1% соответственно.

ВЫВОД. Прогностическая модель, основанная на методах машинного обучения, позволяет дифференцировать пациентов с АКТГ-ЭС и БИК по базовым клиническим результатам и может быть использована в качестве первичного скрининга пациентов с АКТГ-зависимым ЭГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкортицизм; болезнь Иценко-Кушинга (БИК); АКТГ-эктопированный синдром; нейроэндокринная опухоль (НЭО); машинное обучение; прогностические модели.

MACHINE LEARNING METHODS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACTH-DEPENDENT HYPERCORTISOLISM

© Olga O. Golounina^{1*}, Zhanna E. Belaya¹, Kirill A. Voronov², Alexander G. Solodovnikov^{2,3}, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Galina A. Melnichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Statandocs LLC, Yekaterinburg, Russia

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

AIM: To develop a noninvasive method of differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism, as well as to evaluate the effectiveness of an optimal algorithm for predicting the probability of ectopic ACTH syndrome (EAS) obtained using machine learning methods based on the analysis of clinical data.

MATERIALS AND METHODS: As part of a single-center, one-stage, cohort study, a retrospective prediction of the probability of EAS among patients with ACTH-dependent hypercortisolism was carried out. Patients were randomly stratified into 2 samples: training (80%) and test (20%). Eleven machine learning algorithms were used to develop predictive models: Linear Discriminant Analysis, Logistic Regression, elastic network (GLMNET), Support Vector machine (SVM Radial), k-nearest neighbors (kNN), Naive Bayes, binary decision tree (CART), C5.0 decision tree algorithms, Bagged CART, Random Forest, Gradient Boosting (Stochastic Gradient Boosting, GBM).



RESULTS: The study included 223 patients (163 women, 60 men) with ACTH-dependent hypercortisolism, of which 175 patients with Cushing's disease (CD), 48 — with EAS. As a result of preliminary data processing and selection of the most informative signs, the final variables for the classification and prediction of EAS were selected: ACTH level at 08:00 hours, potassium level (the minimum value of potassium in the active stage of the disease), 24-h urinary free cortisol, late-night serum cortisol, late-night salivary cortisol, the largest size of pituitary adenoma according to MRI of the brain. The best predictive ability in a training sample of all trained machine learning models for all three final metrics (ROC-AUC (0.867), sensitivity (90%), specificity (56.4%)) demonstrated a model of gradient boosting (Generalized Boosted Modeling, GBM). In the test sample, the AUC, sensitivity and specificity of the model in predicting EAS were 0.920; 77.8% and 97.1%, respectively.

CONCLUSION: The prognostic model based on machine learning methods makes it possible to differentiate patients with EAS and CD based on basic clinical results and can be used as a primary screening of patients with ACTH-dependent hypercortisolism.

KEYWORDS: hypercortisolism; Cushing's disease; ectopic ACTH syndrome; neuroendocrine tumor (NET); machine learning; predictive models.

ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм — крайне редкое и одно из наиболее тяжелых эндокринных заболеваний, обусловленное длительным воздействием на организм избыточного содержания кортизола. Во избежание развития жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации больных необходима своевременная диагностика данного состояния с установлением этиологии и последующим проведением адекватного лечения [1]. Среди спектра нозологий, приводящих к гиперкортицизму, до 80% случаев составляют АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга (БИК)). Значительно более редким вариантом АКТГ-зависимого гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС), обусловленный избыточной продукцией АКТГ, реже кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), нейроэндокринной опухолью (НЭО) различной локализации [2].

Дифференциальная диагностика БИК и АКТГ-ЭС представляет наибольшую сложность, особенно у пациентов без визуализации аденомы или с микроаденомами гипофиза менее 6 мм в диаметре и/или отрицательными результатами топической диагностики НЭО, по данным методов лучевой диагностики, функциональной и рецепторной визуализации [3].

«Золотым стандартом» дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма является двусторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия до и после введения стимуляционного агента [4]. С момента внедрения метод претерпел значительные изменения и усовершенствования с целью повышения диагностической точности [5]. Результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, свидетельствуют о высокой чувствительности (98,31% (95% ДИ 95,16–99,43)) и специфичности (94,64% (95% ДИ 85,39–98,16)) селективного забора крови с использованием стимуляции десмопрессином [6].

Несмотря на высокую диагностическую точность метода, селективный забор крови из нижних каменистых синусов осуществляется в единичных медицинских учреждениях Российской Федерации (РФ) ввиду технических сложностей данной процедуры, высокой стоимости, трудозатратности и потенциальной возможности осложнений инвазивного вмешательства. В свою очередь используемые для дифференциальной диагно-

стики неинвазивные диагностические тесты, такие как большая дексаметазоновая проба (БДП), периферическая проба с кортиколиберином, обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью [7]. Для улучшения дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма очевидна необходимость поиска более доступных, удобных в применении и неинвазивных методов, которые могут быть использованы в условиях невозможности проведения селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

В связи с развитием цифровых технологий и курсом на персонализированную медицину в последние годы наблюдается тенденция к активному внедрению методов искусственного интеллекта для реализации поддержки принятия врачебных решений во многих областях медицины [8]. Методы машинного обучения относят к основным инструментам искусственного интеллекта и все чаще используют в диагностических и прогностических исследованиях. Для решения проблемы ранней диагностики и дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма разработка алгоритма, сочетающего анализ простых анамнестических данных, результаты клинического и инструментального обследования при отсутствии инвазивности может быть предложен в качестве метода скрининга или первичной диагностики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка неинвазивного способа дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма на основе параметров, доступных в обычной клинической практике, и оценка эффективности оптимального алгоритма прогнозирования вероятности АКТГ-ЭС, полученного с использованием методов машинного обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое, одномоментное, когортное исследование с ретроспективным анализом данных. В исследование включены пациенты, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 28.10.2015 по 29.12.2022 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, подтвержденным в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [7] как минимум двумя лабораторными тестами: повышение свободного кортизола в суточной моче и/или кортизола в образце слюны, собранной в 23:00, или кортизола крови в 23:00, и/или отрицательная малая проба с 1 мг дексаметазона (отрезная точка 50 нмоль/л); концентрация АКТГ в утренние часы ≥ 10 пг/мл; отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ или размеры аденомы гипофиза менее 10 мм.

Критерии исключения из исследования: пациенты с другими верифицированными формами гиперкортицизма; двусторонняя адреналэктомия в анамнезе; прием препаратов для консервативного лечения гиперкортицизма; терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия; женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания; лица, страдающие психическими заболеваниями; пациенты с неудовлетворительно заполненной медицинской документацией; пациенты с отсутствием информации по анализируемым показателям (пропущенными значениями).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Для построения модели дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС использовали данные выборки пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, сформированной из общей когорты пациентов, прошедших стационарное обследование и нейрохирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или хирургическое лечение НЭО с эктопической продукцией АКТГ в специализированном медицинском учреждении соответствующего профиля в 2015–2022 гг.

Для формирования выборки применяли следующие критерии включения пациентов в выборку: пациенты с проведенным нейрохирургическим лечением по поводу БИК, достигшие ремиссии заболевания и/или наличие гистологического и иммуногистохимического подтверждения диагноза; пациенты с проведенным хирургическим лечением по поводу НЭО с эктопической продукцией АКТГ, достигшие ремиссии заболевания и/или наличие гистологического и иммуногистохимического подтверждения диагноза; пациенты без проведенного хирургического лечения, с отсутствием градиента АКТГ центр/периферия по результатам селективного забора крови из нижних каменистых синусов, с наличием признаков НЭО по данным планарной скintiграфии в режиме сканирования «всего тела», совмещенной с ОФЭКТ/КТ, с ^{99m}Tc -тектротидом и/или совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с DOTA-конъюгированными радиофармпрепаратами (^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC).

Критерии исключения пациентов из выборки: пациенты без проведенного нейрохирургического или хирургического лечения и с отсутствием гистологической верификации диагноза или признаков НЭО по данным методов лучевой и радионуклидной диагностики.

Описание медицинского вмешательства

У всех больных, включенных в исследование, на этапе скрининга лабораторно и клинически подтвержден АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. С целью дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-ЭС 113 пациентам, включенным в исследование, проводилась БДП. Снижение кортизола крови в 08:00 более чем на 60% от исходного после приема накануне 8 мг дексаметазона расценивалось как центральная форма эндогенного гиперкортицизма (БИК), тогда как снижение уровня кортизола менее чем на 60% свидетельствовало в пользу АКТГ-ЭС.

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялся селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином (Desmopressin Acetate 4 мкг в 1 мл для в/в, в/м и п/к инъекций Ferring Pharmaceuticals) в дозе 8 мкг. Результаты селективного забора крови оценивались на основании расчетного максимального отношения уровней АКТГ в синусах к периферическому уровню АКТГ до стимуляции десмопрессином и после введения препарата внутривенно. Градиент АКТГ центр/периферия ≥ 2 до стимуляции и/или ≥ 3 после стимуляции десмопрессином свидетельствовал в пользу БИК, более низкие значения градиента АКТГ центр/периферия расценивались как АКТГ-ЭС [9].

Методы регистрации исходов

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.

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 электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 Module e601 (Roche); измерение свободного кортизола в суточной моче (100–379 нмоль/сут) — иммунохемилюминисцентным методом на аппарате Vitros Eci; определение уровня калия (3,5–5,1 ммоль/л) проводилось на анализаторе Architect c 8000, Abbott, USA.

Методы построения моделей

Концепция разработки и валидирования прогностических моделей представлена на рисунке 1.

Предварительная обработка данных включала в себя удаление признаков с околонулевой дисперсией (near-zero variance), отсеив коллинеарных предикторов. Кроме того, для тех алгоритмов, которые этого требуют, проводилась нормализация и центрирование предикторов. Во избежание утечки данных (data leakage) вся предварительная обработка и трансформация выполнялись после разделения набора данных.

Разделение на обучающую/тренировочную (training set) и тестовую (test set) выборки выполнялось по схеме 80/20 случайным стратифицированным отбором. С целью подтверждения соответствия распределения данных в обучающей и тестовой выборках проводился анализ с оценкой модифицированного многомерного расстояния Махаланобиса (Eklavya Jain, 2022) и тестированием

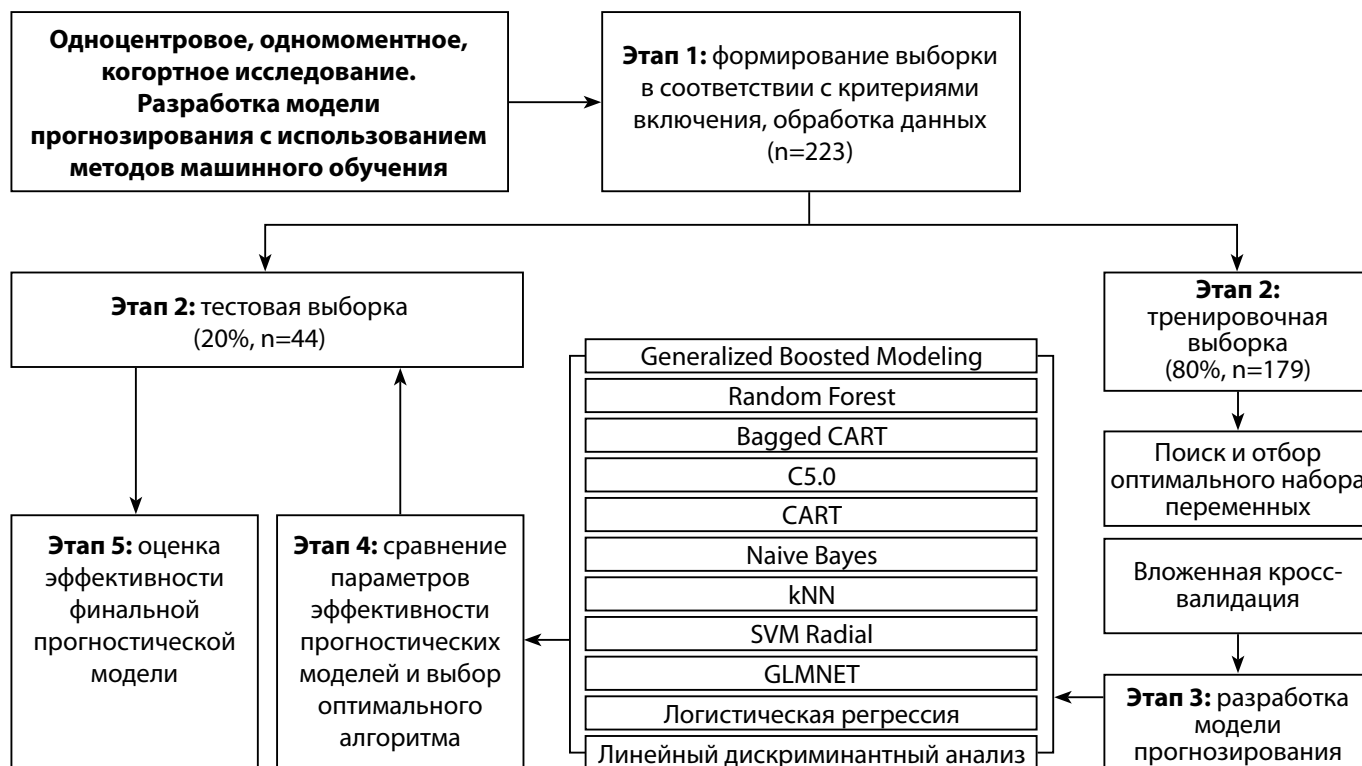


Рисунок 1. Концепция разработки прогностических моделей.

нулевой гипотезы о соответствии распределений (методом Монте-Карло). Анализ показал небольшую дистанцию между обучающей и тестовой выборками — 12,7. Принимая нулевую гипотезу с уровнем значимости p -value 0,755, мы пришли к выводу, что данное разделение может быть использовано для измерения эффективности модели.

Имеющиеся данные подвергли математической обработке с задачей выбора оптимального набора показателей, которые с большей вероятностью были бы характерны для БИК или АКТГ-ЭС. Дополнительно проводился поиск параметров, рекомендуемых программой на основании математических расчетов, для оптимального управления процессом обучения модели. В качестве потенциальных параметров рассматривались исходные клинические признаки, представленные в таблице 1.

Для разработки модели прогнозирования АКТГ-ЭС среди пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом проведено сравнение 11 алгоритмов машинного обучения: линейный дискриминантный анализ (Linear Discriminant Analysis), логистическая регрессия (Logistic Regression), эластичная сеть (GLMNET), метод опорных векторов (SVM Radial), метод k -ближайших соседей (k -nearest neighbors, kNN), наивный байесовский классификатор (Naive Bayes), бинарное дерево решений (CART), алгоритмы дерева решений C5.0, бутстрэп-агрегирование CART (Bagged CART), случайный лес (Random Forest), градиентный бустинг (Stochastic Gradient Boosting, GBM). Результатом прогнозирования является вероятность наличия у пациента АКТГ-ЭС, выраженная в процентах.

Обучение моделей

Для идентификации наилучшего алгоритма прогнозирования АКТГ-ЭС среди пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом применялась вложенная

кросс-валидация с 5 внешними и 3 внутренними циклами (3x5 Nested Cross-Validation) по схеме, предложенной Isci S. и соавт. [10]. Данный подход обеспечивает более точную оценку ошибки обобщения (Generalization error) при одновременной оптимизации гиперпараметров и показал свою применимость в предметной области.

Алгоритм Boruta (Kursa and Rudnicki, 2010) отвечал за отбор предикторов для обучения моделей. Данный алгоритм является оберточным методом отбора признаков и настроен на поиск минимального оптимального набора признаков вместо всех возможных релевантных признаков, что приводит к несмещенному и устойчивому отбору важных предикторов.

Обучение и оценка производительности алгоритмов машинного обучения проводились на тренировочном наборе данных. После выбора наилучшего алгоритма осуществлялась его финальная оценка на тестовом наборе.

Оценка производительности моделей

Результаты эффективности полученных моделей сравнивались между собой путем анализа стандартных метрик, полученных из матрицы ошибок классификации (confusion matrix): 1) аккуратность (Accuracy); 2) площадь под кривой операционных характеристик — ROC (Receiver Operating Characteristic curve) AUC (Area Under Curve); 3) чувствительность (Sensitivity); 4) специфичность (Specificity); 5) точность (Precision); 6) полнота (Recall); 7) F_1 -мера.

Основными метриками для выбора финальной модели были ROC-AUC, чувствительность и специфичность.

Статистический анализ

При анализе исходных данных количественные показатели представлены с помощью медианы (Me) с указанием интерквартильного диапазона [Q25–Q75],

Таблица 1. Общая характеристика и основные лабораторные показатели включенных в исследование пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом

Параметр	Пациенты с болезнью Иценко-Кушинга	Пациенты с АКТГ- эктопированным синдромом	p
Общее количество пациентов	175	48	–
Мужчины (%) : Женщины (%)	41 (23,4%) : 134 (76,6%)	19 (39,6%) : 29 (60,4%)	0,029*
Возраст на момент заболевания, лет	35 [27; 46] (11; 70)	36,5 [28; 54] (16; 76)	0,129
Возраст на момент включения в исследование, лет	39 [30; 50] (18; 72)	43 [31; 57] (18; 76)	0,213
Индекс массы тела, кг/м²	31,1 [26,6; 34,7] (18,3; 57,5)	29 [25,3; 33,6] (21; 48,7)	0,148
Лабораторные параметры на момент установки диагноза			
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	660,1 [518,2; 904] (93,2; 1960)	1128,5 [691,1; 1412,3] (460,2; 5854,8)	<0,001*
Кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	22,5 [14,7; 39,3] (4,2; 436)	60,1 [35,4; 117] (9,8; 711,5)	<0,001*
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1198,4 [721; 2362] (284; 15196)	3460,4 [1597,6; 6994,2] (640,2; 12332,25)	<0,001*
АКТГ в 08:00, пг/мл	63,5 [45,5; 82,1] (13,4; 428,3)	127,2 [94,2; 188,3] (39,9; 536,7)	<0,001*
АКТГ в 23:00, пг/мл	51,5 [33,2; 75,3] (8,1; 208,7)	108,6 [77,9; 173,3] (38; 755,6)	<0,001*
Минимальный уровень калия в период заболевания, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,4] (1,6; 5,1)	3,5 [2,8; 4,1] (1,6; 4,9)	<0,001*
Малая проба с 1 мг дексаметазона			
Проба положительная	1	0	0,758
Проба отрицательная	173	48	
Большая проба с 8 мг дексаметазона			
Проба положительная	65	4	<0,001*
Проба отрицательная	14	26	
Визуализация аденомы на МРТ головного мозга			
С визуализацией аденомы	105	20	0,031*
Без визуализации аденомы	68	27	
Максимальный размер аденомы на МРТ, мм	3,5 [0,0; 5,5] (0; 10)	0,0 [0,0; 4,5] (0; 8)	0,551
МРТ не выполнялось	2	1	–

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 (χ^2) и точного двустороннего критерия Фишера.

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

Построение и разработка прогностических моделей, оценка их производительности выполнялись с использованием пакета программ R версии 4.2.3.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, выписка из протокола №2 от 20.02.2013 г., №12 от 29.06.2022 г. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 223 пациента (163 женщины, 60 мужчин) с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом, из них 175 пациентов с БИК, 48 — с АКТГ-ЭС. Общая характеристика пациентов, основные лабораторные параметры и результаты сравнительного анализа представлены в таблице 1. Больные распределены на две группы по окончательному клиническому диагнозу.

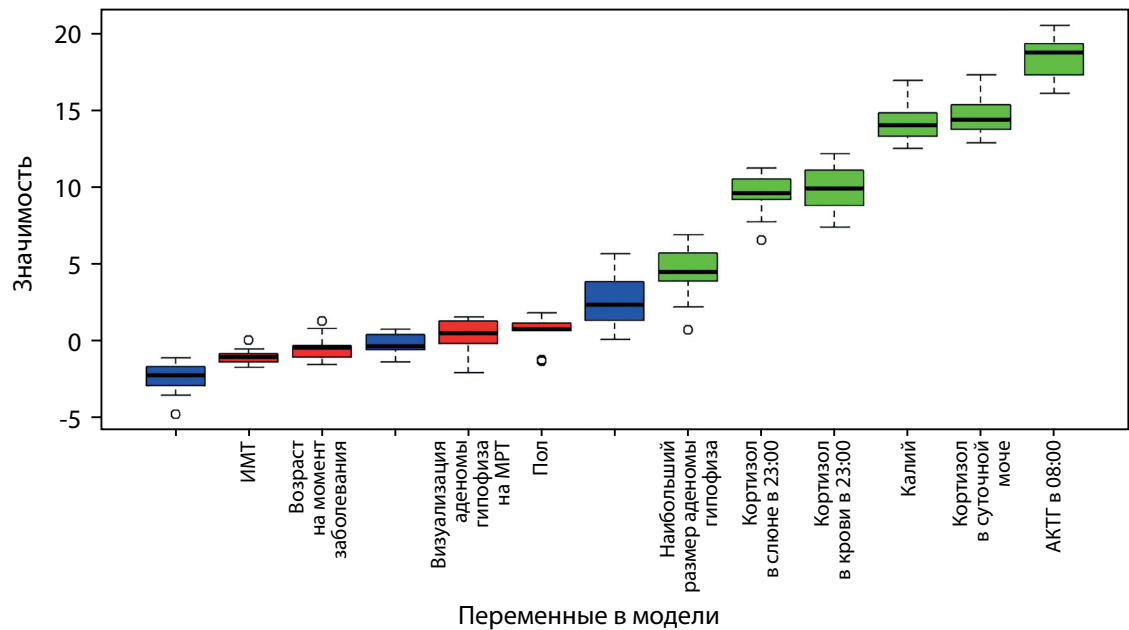


Рисунок 2. Ранжирование предикторов с использованием алгоритма Boruta.

На первом этапе исследования анализировали возможные различия клинико-демографических и лабораторно-инструментальных показателей в группах сравнения (табл. 1). Пациенты обеих групп были преимущественно женского пола, не различались по возрасту на момент заболевания, индексу массы тела и результатам малой дексаметазоновой пробы (МДП). Больные с АКТГ-ЭС имели более высокие уровни всех основных гормональных показателей ($p<0,001$) и более низкие значения калия ($p<0,001$) в активной стадии заболевания. Отрицательные результаты БДП и отсутствие визуализации аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга статистически значимо чаще наблюдались в группе пациентов с АКТГ-ЭС в сравнении с пациентами с БИК (табл. 1). Из 223 пациентов трем больным не проведена визуализация гипофиза методом МРТ ввиду наличия кардиостимулятора, клаустрофобии, морбидного ожирения (ИМТ=57,5 кг/м²).

Модель машинного обучения для прогнозирования вероятности АКТГ-ЭС у пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом

Исходно общая группа больных (n=223) случайным образом разделена на две выборки в соотношении

80:20% — для обучения (n=179) и для тестирования моделей (n=44) (рис. 1).

В результате предварительной обработки данных и отбора наиболее информативных признаков с помощью метода случайного леса и алгоритма Boruta финальными переменными для классификации и прогнозирования АКТГ-ЭС отобраны: уровень АКТГ в 08:00, уровень калия, показатели кортизола в суточной моче, кортизола в крови в 23:00, кортизола в слюне в 23:00, наибольший размер аденомы гипофиза на МРТ головного мозга. По окончании процедуры отбора каждый признак получил значение, которое выражает степень его информативности (рис. 2). Чем выше значение, тем ценнее этот признак для прогнозирования и классификации. В результате получен перечень признаков, которые можно ранжировать в соответствии с их значимостью для решения задачи классификации и прогнозирования (рис. 2).

Переменные, оказавшиеся менее релевантными, удалены из анализа: возраст на момент заболевания, пол, ИМТ, результат БДП, визуализация аденомы гипофиза на МРТ головного мозга (рис. 2).

В таблице 2 представлены параметры эффективности прогностических моделей, полученные после

Таблица 2. Сравнение эффективности моделей в прогнозировании АКТГ-ЭС среди пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом

Алгоритм	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Чувствительность, %	Специфичность, %
Linear Discriminant Analysis	0,820	95,7	35,9
Logistic Regression	0,807	93,6	41,0
GLMNET	0,840	96,4	28,2
SVM Radial	0,824	91,4	51,3
kNN	0,783	95,7	28,2
Naive Bayes	0,856	95,0	48,7
CART	0,694	87,3	48,7
C5.0	0,818	84,9	61,5
Bagged CART	0,808	85,7	56,4
Random Forest	0,841	89,3	51,3
Generalized Boosted Modeling	0,867	90,0	56,4

Таблица 3. Финальные гиперпараметры модели градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM)

n.trees	interaction.depth	shrinkage	n.minobsinnode
50	3	0,1	10

Примечание: n.trees — число деревьев; interaction.depth — число внутренних узлов; shrinkage — параметр сжатия; n.minobsinnode — минимальное количество выборок в терминальных узлах дерева.

применения алгоритмов машинного обучения к тренировочной выборке (n=179). Сравнительный анализ индикаторов прогностической точности позволил выявить определенные различия моделей. Так, качество прогноза по метрикам AUC, чувствительности и специфичности для модели, реализованной на основе бинарного дерева решений (CART), составило 0,694; 87,3 и 48,7% соответственно, что свидетельствует о недостаточной точности модели при апробации на анализируемой когорте пациентов и необходимости ее совершенствования. В свою очередь модель GLMNET обеспечила на тренировочной выборке хорошую чувствительность (96,4%) и AUC (0,840) на фоне самой низкой специфичности (28,2%). Наиболее высокие значения ROC-AUC были получены для модели Naïve Bayes и модели градиентного бустинга (AUC — 0,856 и 0,867 соответственно), что соответствует очень хорошей прогностической точности данных моделей.

Наилучшую предсказательную способность из всех обученных моделей машинного обучения

по всем трем итоговым метрикам (ROC-AUC, чувствительность, специфичность) продемонстрировала модель градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM).

Финальная модель была обучена со следующими гиперпараметрами (табл. 3).

Результаты проверки точности классификации, выполненной моделью градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM), на тестовой выборке (n=44) представлены на рисунках 3, 4, в таблице 4. Точность разработанной нами модели дифференциальной диагностики составляет: диагностика АКТГ-ЭС с вероятностью верного заключения (прогностической ценностью положительного результата) 87,5%; исключение АКТГ-ЭС — с вероятностью верного заключения (прогностическая ценность отрицательного результата) 94,4%. Данный способ дифференциальной диагностики с использованием алгоритма машинного обучения позволяет с чувствительностью 77,8% и специфичностью 97,1% установить диагноз АКТГ-ЭС.

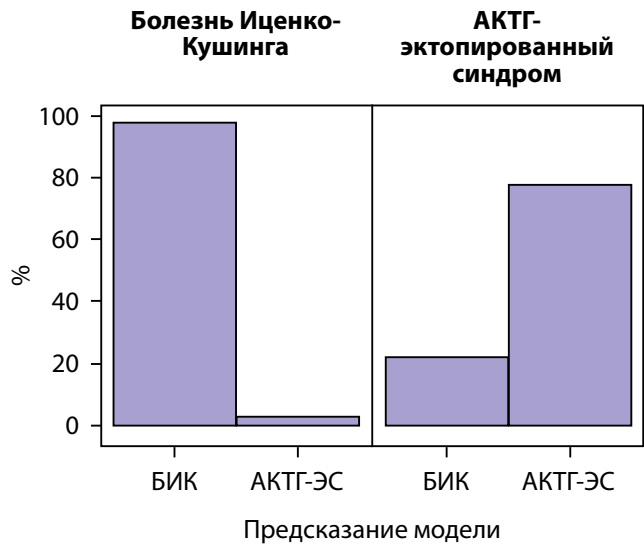


Рисунок 3. Точность предсказаний модели градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM) на тестовой выборке.

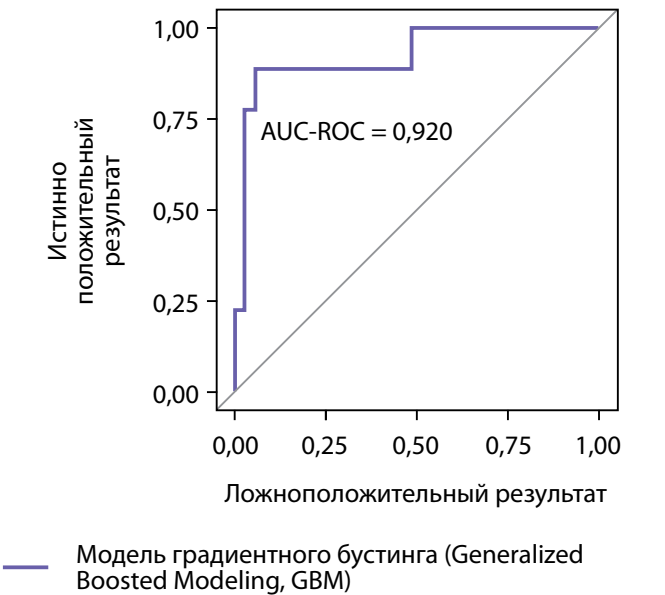


Рисунок 4. ROC-кривая для модели градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM), полученная на тестовой выборке.

Таблица 4. Метрики качества прогностической модели градиентного бустинга Generalized Boosted Modeling (GBM), полученные после применения к тестовой выборке

Модель	Аккуратность (Accuracy)	F ₁ -мера	Чувствительность	Специфичность	Точность (Precision)	Полнота (Recall)	ROC-AUC
GBM	93,2%	82,3%	77,8%	97,1%	87,5%	77,8%	0,920

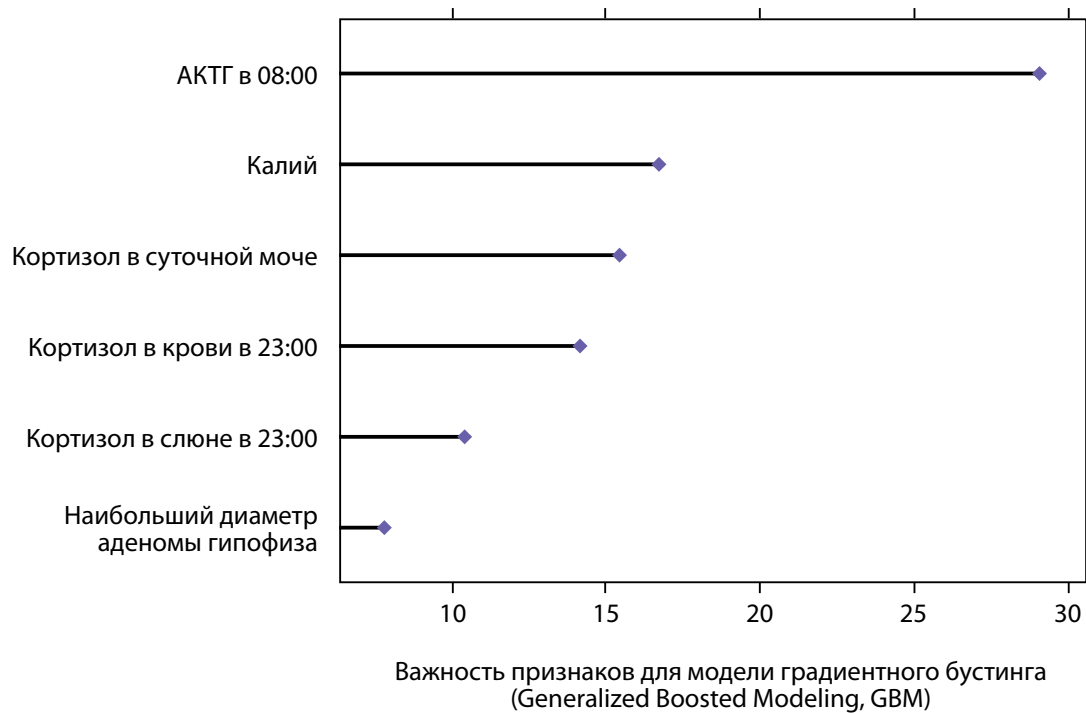


Рисунок 5. Прогностическая важность признаков, обеспечивающих принятие решения для модели градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM).

Значимость клинических признаков, определяющих точность прогнозирования для модели градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM), показана на рисунке 5. Выявлено, что доминирующее воздействие на результирующую переменную оказывают 6 факторов, при этом к наиболее значимым параметрам относятся уровень АКТГ в ранние утренние часы, минимальное значение калия в активной стадии заболевания, уровень кортизола в суточной моче и кортизола в крови в 23:00. Меньшее влияние оказывали показатели свободного кортизола в слюне, собранной в 23:00, а вклад наибольшего диаметра аденомы гипофиза по результатам МРТ головного мозга был минимальным (рис. 5).

Примеры использования разработанной модели машинного обучения в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма

Клинический пример 1

Пациент С., 38 лет, поступил в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты обследования пациента С. в стационаре представлены в таблице 5. По данным

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, выявлена диффузная неоднородность структуры аденогипофиза, убедительных данных за микроаденому гипофиза не получено.

Согласно расчету разработанной нами прогностической модели, у данного пациента вероятность АКТГ-ЭС составляет 11%, то есть в данном случае модель позволяет сделать вывод в пользу наличия у пациента С. БИК.

Для подтверждения полученного вывода с помощью разработанной модели машинного обучения мы сравнили результаты гистологического и иммуногистохимического исследований удаленной опухолевой ткани гипофиза пациента С. Гистологическое заключение: аденома гипофиза из базофильных клеток. Иммуногистохимическое заключение: кортикотропинома (положительная экспрессия АКТГ). Таким образом, заключения, сделанные на основании разработанного нами неинвазивного метода дифференциальной диагностики с использованием алгоритма машинного обучения и результатов патоморфологического исследования, совпали.

Клинический пример 2

Пациентка О., 32 года, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ

Таблица 5. Результаты обследований пациента С.

Параметр	Значение
АКТГ в крови в 08:00, пг/мл	82,4
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	653,2
Кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	52,7
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	2538,4
Калий, ммоль/л	3,7
Наибольший диаметр аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга, мм	0

Таблица 6. Результаты обследований пациентки О.

Параметр	Значение
АКТГ в крови в 08:00, пг/мл	133,9
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	809
Кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	47,08
Кортизол в суточной моче, нмоль/сут	5542
Калий, ммоль/л	4,06
Наибольший диаметр аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга, мм	5,5

эндокринологии» Минздрава России. Результаты обследования пациентки О. в стационаре представлены в таблице 6. По данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием — микроаденома гипофиза размерами 5,5х4 мм.

Согласно расчету модели, у данной пациентки вероятность АКТГ-ЭС составила 62%, что привело к необходимости проведения дополнительных инструментальных методов диагностики с целью локализации источника эктопической гиперпродукции АКТГ. По результатам МСКТ органов грудной клетки выявлено образование в S4 правого легкого размерами 7,5х5 мм. При проведении соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, совмещенной с ОФЭКТ/КТ, с ^{99m}Tc -Текротидом, — аналогичное образование в S4 правого легкого с признаками повышенной фиксации ^{99m}Tc -Текротидом.

Для подтверждения полученного вывода мы сравнили результаты гистологического и иммуногистохимического исследований удаленной опухолевой ткани легкого. Гистологическое заключение: типичный карциноид легкого. Иммуногистохимическое заключение: в клетках опухоли очаговая экспрессия АКТГ. Таким образом, разработанная нами модель машинного обучения верно классифицировала форму АКТГ-зависимого гиперкортицизма у данной пациентки, что подтверждено результатами патоморфологического исследования удаленной опухолевой ткани легкого.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые в РФ разработана модель с использованием методов машинного обучения и предложен способ неинвазивной дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма (БИК и АКТГ-ЭС) с предсказанием вероятности наличия у пациента АКТГ-ЭС, характеризующийся высокой точностью (93,2%), чувствительностью (77,8%) и специфичностью (97,1%). Использование разработанного нами алгоритма способно существенно снизить потребность в проведении инвазивной дифференциальной диагностики с применением метода двустороннего селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

Прогностические исследования в клинической медицине относятся к одним из перспективных и быстро развивающихся направлений. Данные зарубежной литературы свидетельствуют о возрастающем интересе к разработке прогностических моделей неинвазивной верификации этиологии эндогенного гиперкортицизма на основе современных технологий машинного обуче-

ния. В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на совершенствование и повышение предсказательной ценности моделей. Например, модели машинного обучения позволяют эффективно прогнозировать как ранние послеоперационные исходы у больных с аденомой гипофиза, включая пациентов с БИК [11], так и долгосрочную ремиссию после удаления кортикотропиномы гипофиза [12]. Однако наименьшее количество исследований в этой области посвящено дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма.

Isçi S. и соавт. [10] впервые предложили способ дифференциальной диагностики различных форм эндогенного гиперкортицизма (БИК, синдром Иценко-Кушинга (СИК), субклинический гиперкортицизм) с использованием методов машинного обучения, основанный на данных 241 пациента и включивший 11 переменных-предикторов. Для создания прогностических моделей ученые применили различные методы машинного обучения, по результатам которых алгоритм случайного леса (Random Forest, RF) значительно превосходил прогностические способности других алгоритмов машинного обучения. Применение модели позволило классифицировать синдром гиперкортицизма со средней точностью 92%. Алгоритм бинарной классификации на основе RF «один против всех» (one vs all) продемонстрировал чувствительность 97,6%, точность 91,1% и специфичность 87,1% в подтверждении либо исключении эндогенного гиперкортицизма в тестовой выборке. Мультиклассовая классификация с использованием RF имела среднюю чувствительность по классам 91,8%, среднюю специфичность 97,1% и среднюю точность 92,1% в классификации различных вариантов эндогенного гиперкортицизма в тестовом наборе данных. Однако разработанный зарубежными исследователями алгоритм не позволяет проводить дифференциальную диагностику БИК и АКТГ-ЭС ввиду отсутствия в выбранной когорте больных с АКТГ-ЭС.

Впервые исследования возможности методов машинного обучения в области дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм эндогенного гиперкортицизма (БИК и АКТГ-ЭС) проведены китайскими учеными Лу Х. и соавт. [13, 14]. Данные 311 пациентов, включая 47 больных с АКТГ-ЭС, были использованы для моделирования. На основании многомерного логистического регрессионного анализа из одиннадцати переменных женский пол (отношение шансов (ОШ) — 3,030), гипокалиемия (ОШ — 0,209), уровень АКТГ (ОШ — 0,988), визуализация аденомы гипофиза на МРТ (ОШ — 8,671) и положительный результат БДП (ОШ — 2,768) идентифицированы как предикторы, ассоциированные с БИК,

у пациентов с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом [13]. Из 8 созданных моделей GBM давала наибольшие значения площади под ROC-кривой ($AUC\ 0,980\pm0,02$), однако модель RF оказалась наилучшей для прогнозирования БИК среди всех моделей машинного обучения. Чувствительность алгоритма RF составила 98,9%, специфичность — 87,9%, AUC — 0,976. Применение прогностической модели к обучающей выборке продемонстрировало высокую чувствительность (98,4%) и специфичность (100%) разработанного алгоритма, однако в тестовом наборе данных показатели чувствительности и специфичности составили 95% и 71,4% соответственно. По результатам исследования, тремя наиболее значимыми переменными оказались уровень калия в сыворотке крови, размер аденомы гипофиза на МРТ и значения АКТГ. Модель, основанная на алгоритме RF, имела наибольшую площадь под ROC-кривой ($AUC\ 0,984$ (95% ДИ 0,950–0,993)) в сравнении с AUC для МДП и БДП ($p<0,001$), однако не выявлено статистически значимых различий при сравнении площадей выбранной модели и метода «золотого стандарта» — двустороннего селективного забора крови из нижних каменных синусов с использованием стимуляционного агента [14].

В отличие от вышеупомянутого исследования, в нашей работе к универсальным предикторам, определяющим высокую точность прогнозирования, помимо уровня АКТГ в ранние утренние часы и калия, относились такие показатели, как концентрация свободного кортизола в суточной моче, кортизола в крови в 23:00, кортизола в образце слюны, собранной в 23:00, и наибольший диаметр аденомы гипофиза по результатам МРТ головного мозга. Считается, что для АКТГ-ЭС характерно более тяжелое течение с быстрым нарастанием выраженности клинической симптоматики и более высокие уровни всех основных гормональных показателей [15]. Снижение уровня калия в крови встречается при гиперкортицизме любой этиологии и не является специфическим проявлением АКТГ-ЭС несмотря на то, что частота развития гипокалиемии при синдроме эктопической продукции АКТГ может достигать 82,6% против 21% случаев при БИК ($p=0,001$), согласно результатам сравнительного исследования Attri B. и соавт. [15]. По нашим данным, результаты дооперационного лабораторного обследования статистически значимо различались между пациентами с БИК и АКТГ-ЭС ($p<0,001$), что согласуется с вышеупомянутым исследованием.

В настоящей работе прогнозирование вероятности АКТГ-ЭС базировалось на результатах анализа простых лабораторных и инструментальных параметров, доступных в обычной клинической практике. Высокое качество переменных-предикторов в нашем исследовании обеспечивалось многоступенчатой процедурой отбора, включавшей оценку их информативности с помощью автоматических методов, в частности алгоритма Boruta, а также подбор клинических признаков, определяющих точность прогнозирования. Использование данного алгоритма позволило ранжировать отдельные предикторы по степени влияния на прогностический потенциал и определить переменные, необходимые для построения высокопроизводительной модели.

Результаты нашего исследования согласуются с выводами зарубежных ученых, согласно которым более

сложные методы машинного обучения превосходят возможности традиционных статистических моделей, включая модели на основе логистической регрессии. Однако, в отличие от ранее опубликованных исследований, в нашей работе наилучшие метрики качества в прогнозировании вероятности АКТГ-ЭС наблюдались при применении метода машинного обучения, реализованного при помощи градиентного бустинга (Generalized Boosted Modeling, GBM), в связи с чем данная модель представляется предпочтительной для использования в клинической практике.

Клиническая значимость результатов

Разработанная в настоящем исследовании модель дифференциальной диагностики и предсказания вероятности АКТГ-ЭС может быть реализована программным путем (в виде калькулятора) и представляет собой инструмент для поддержки принятия решения. Калькулятор может включать поля с возможностью введения значений показателей (результаты лабораторных исследований — АКТГ в ранние утренние часы, кортизол в крови в 23:00, свободный кортизол в слюне в 23:00, кортизол в суточной моче, калий; результат МРТ головного мозга — наибольший диаметр аденомы гипофиза). На основании полученного результата врач сможет персонализировать алгоритм ведения пациента, выбрать оптимальный объем лечебных и, в случае положительного прогноза модели, дополнительных диагностических мероприятий, что в конечном итоге позволит повысить эффективность лечения, снизить сроки временной нетрудоспособности, проведение неоправданных оперативных вмешательств и процент инвалидизации пациентов.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести сравнительно небольшую выборку, связанную в первую очередь с орфанностью основного заболевания (БИК и АКТГ-ЭС). Одним из ограничений также является одноцентровой дизайн исследования, что может способствовать снижению эффективности предсказательной ценности модели при внешней валидации.

Направления дальнейших исследований

Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением обучающей выборки за счет привлечения данных из других медицинских учреждений РФ, что будет способствовать повышению точности модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностическая модель, основанная на методах машинного обучения, позволяет дифференцировать пациентов с АКТГ-ЭС и БИК по базовым клиническим результатам и может быть использована в качестве первичного скрининга больных с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом. Полученные результаты оправдывают использование методов машинного обучения в области медицинского прогнозирования, являются шагом в сторону разработки персонализированного подхода к выбору метода лечения и могут служить основой для реализации систем поддержки принятия врачебных решений у пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом.

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 и интерпретация полученных результатов, написание основного текста; Белая Ж.Е. — концепция и дизайн исследования,

научное руководство проводимого исследования, ведение пациентов, редактирование текста; Воронов К.А., Солодовников А.Г. — статистическая обработка данных, математическое моделирование, разработка алгоритма машинного обучения, написание и редактирование текста; Рожинская Л.Я. — ведение пациентов, редактирование текста; Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., 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 // *Проблемы Эндокринологии*. — 2013. — Т. 10. — №1. — С. 26–31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obes Metabol*. 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. 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 LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Therapeutic Archive*. 2021; 93(10):1171–1178. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>
- Голоунина О.О., Слэшук 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 KY, 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>
- 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 АКТГ-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>
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., и др. Роль градиента пролактина и АКТГ/пролактин-нормализованного отношения для повышения чувствительности и специфичности селективного забора крови из нижних каменных синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы Эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №4. — С. 3–10. [Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, et al. The role of prolactin gradient and normalized ACTH/prolactin ratio in the improvement of sensitivity and specificity of selective blood sampling from inferior petrosal sinuses for differential diagnostics of ACTH-dependent hypercorticism. *Probl Endokrinol* (Mosk) 2013; 59(4): 3–10. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135943-10>
- Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Ситкин И.И., и др. Диагностические возможности двустороннего селективного забора крови из нижних каменных синусов в различных модификациях и методов лучевой и радионуклидной визуализации в диагностике и дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69 — №6. [Belaya ZE, Golounina OO, Sitkin II, et al. 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 hypercorticism. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6). (In Russ)]; doi: <https://doi.org/10.14341/probl13299>
- 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. *Probl Endokrinol* (Mosk) 2015; 61(2): 55–77. (In Russ)]; doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
- Петрайкин А.В., Белая Ж.Е., Киселева А.Н., и др. Технология искусственного интеллекта для распознавания компрессионных переломов позвонков с помощью модели морфометрического анализа, основанной на сверточных нейронных сетях // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №5. — С. 48–60. [Petraikin AV, Belaya ZhE, Kiseleva AN, et al. Artificial intelligence for diagnosis of vertebral compression fractures using a morphometric analysis model, based on convolutional neural networks. *Problems of Endocrinology*. 2020; 66(5):48–60. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12605>
- 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; 55(6): 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. *Probl Endokrinol* (Mosk) 2009; 55(6): 35–40. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955635-40>
- Isci S, Kalender DSY, Bayraktar F, Yaman A. Machine Learning Models for Classification of Cushing's Syndrome Using Retrospective Data. *IEEE J Biomed Health Inform* 2021; 25(8): 3153–3162. doi: <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3054592>
- Hollon TC, Parikh A, Pandian B, et al. A machine learning approach to predict early outcomes after pituitary adenoma surgery. *Neurosurgical Focus*. 2018; 45(5): E8. doi: <https://doi.org/10.3171/2018.8.FOCUS18268>
- Fan Y, Li Y, Bao X, et al. Development of Machine Learning Models for Predicting Postoperative Delayed Remission in Patients With Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 106(1): 217–231. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa698>
- Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. A noninvasive scoring model for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a retrospective analysis of 311 patients based on easy-to-use parameters. *Endocrine*. 2022; 78(1): 114–122. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03081-0>
- Lyu X, Zhang D, Pan H, et al. Machine learning models for differential diagnosis of Cushing's disease and ectopic ACTH secretion syndrome. *Endocrine*. 2023; 80(3): 639–646. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03341-7>
- Attri B, Goyal A, Kalaivani M, et al. Clinical profile and treatment outcomes of patients with ectopic ACTH syndrome compared to Cushing disease: a single-center experience. *Endocrine*. 2023; 80(2): 408–418. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03298-z>

Рукопись получена: 11.08.2023. Одобрена к публикации: 20.09.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Воронов Кирилл Андреевич [Kirill A. Voronov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7186-913X>;
e-mail: kvoronov@statandocs.com

Солодовников Александр Геннадьевич [Alexander G. Solodovnikov, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-2168>; SPIN-код: 9043-9215; e-mail: asolodovnikov@statandocs.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875;
e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Воронов К.А., Солодовников А.Г., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Применение методов машинного обучения в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 18-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13342>

TO CITE THIS ARTICLE:

Golounina OO, Belaya ZE, Voronov KA, Solodovnikov AG, Rozhinskaya LYa, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Dedov II. Machine learning methods in differential diagnosis of ACTH-dependent hypercortisolism. *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1):18-29. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13342>

СИНДРОМ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР)



© И.И. Ларина¹, Н.В. Макажан¹, К.В. Иващенко^{1*}, Н.М. Платонова¹, Е.М. Орлова¹, М.А. Карева¹, Л.С. Созаева¹, М.Ю. Юкина¹, А.Н. Тюльпак², А.С. Духанин³, Н.Л. Шимановский³, Е.А. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Синдром первичной резистентности к глюкокортикоидам (OMIM 615962) — редкое заболевание, характеризующееся генерализованной либо парциальной нечувствительностью органов-мишеней к глюкокортикоидам (ГК). Компенсаторная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к развитию ряда патологических состояний, обусловленных гиперстимуляцией надпочечников. Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до серьезных последствий избытка минералокортикоидов и/или андрогенов. В настоящее время установлена лишь одна причина синдрома резистентности к ГК — инактивирующие мутации в гене рГК *NR3C1*. Мы представляем клинический случай с периодом наблюдения в 3,5 года, когда клинико-лабораторная картина соответствовала диагнозу синдрома резистентности к глюкокортикоидам, однако мутаций в гене *NR3C1* не было обнаружено, а нечувствительность органов-мишеней к ГК была доказана по результатам функционального исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром резистентности к глюкокортикоидам; гиперандрогения; клинический случай.

PRIMARY GENERALIZED GLUCOCORTICOID RESISTANCE: A CASE REPORT

© Irina I. Larina¹, Nadezhda V. Makazan¹, Kseniya V. Ivashchenko^{1*}, Nadezda M. Platonova¹, Elizaveta M. Orlova¹, Maria A. Kareva¹, Leila S. Sozaeva¹, Marina Yu. Yukina¹, Anatolyi N. Tulpakov², Alexandr S. Dukhanin³, Nikolai L. Shimanovskii³, Ekaterina A. Troshina³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Primary glucocorticoid resistance (OMIM 615962) is a rare endocrinologic condition caused by resistance of the human glucocorticoid receptor (hGR) to glucocorticoids (GR) and characterised by general or partial insensitivity of target organs to GK. Compensatory activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis results in development of a various pathological conditions caused by overstimulation of adrenal glands. Clinical spectrum may range from asymptomatic cases to severe cases of mineralocorticoid and/or androgen excess. At present time, primary generalized glucocorticoid resistance has been exclusively associated with defects in the *NR3C1* gene. Here, we present a case report of an adolescent patient with clinical presentation of glucocorticoid resistance confirmed by detailed endocrinologic evaluation but no confirmed mutations in the *NR3C1* gene.

KEYWORDS: glucocorticoid resistance; hyperandrogenism; case report.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром первичной резистентности к глюкокортикоидам (OMIM 615962) характеризуется высоким уровнем кортизола и АКТГ крови в отсутствие характерных кушингоидных черт. При этом могут возникать гипертензия, гиперандрогения, гипокалиемия, гипогликемия. Каждое проявление синдрома само по себе неспецифично. Когда же резистентность парциальная и клиническая картина стерта, заподозрить и диагностировать это за-

болевание еще сложнее. При синдроме выявляется гетерозиготная мутация в гене, кодирующем рецептор к ГК (рГК), — *NR3C1*. Вероятно, это не единственная причина нечувствительности органов-мишеней к ГК. Мы приводим клинический случай, в котором клинико-лабораторные данные соответствовали первичной резистентности к ГК, но мутации в *NR3C1* выявлено не было. Для подтверждения нечувствительности к ГК были использованы функциональные методы исследования. Это первое описание подобного случая в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование уровня АКТГ, кортизола, общего тестостерона: иммуноферментный анализ периферической крови.

Исследование уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола, общего тестостерона, АКТГ, АТ к р.ТТГ, ТТГ, свТЗ, свТ4, АТ-ТПО, кортизола суточной мочи: хемилюминесцентный иммуноанализ.

Исследование уровня кортизола, АТ к р.ТТГ: электрохемилюминесцентный анализ периферической крови.

Исследование спектра стероидных гормонов и их предшественников: мультистероидный анализ периферической крови.

Молекулярно-генетическое исследование гена NR3C1: полное секвенирование гена по Сэнгеру.

Исследование взаимодействия рГК с кортизолом и дексаметазоном в лимфоцитах периферической крови: радионуклидный анализ в лаборатории нуклеиновых кислот Института молекулярной биологии РАН. Используя меченные тритием кортизол и дексаметазон (3H-кортизол и 3H-дексаметазон соответственно), были определены параметры глюкокортикоидной рецепторной системы (аффинность и концентрация рецепторов глюкокортикоидов в клетках), проведено сравнительное исследование взаимодействия природного кортизола и синтетического препарата дексаметазона с рецепторами глюкокортикоидов, изучено комплексобразование ГК с ядрами клеток, определено соотношение между количеством активированной (трансформированной) и неактивной форм цитозольных гормон-рецепторных комплексов (ГРК) на основе измерения доли ядерных рГК от общего пула рецепторов глюкокортикоидов в клетках. Аффинность и концентрация рецепторов глюкокортикоидов в клетках проводилась на цельных лимфоцитах. Для оценки внутриядерного связывания высокомеченных синтетических глюкокортикоидов лимфоциты подвергали гипоосмотическому лизису, затем с помощью дифференциального центрифугирования получали ядра лимфоцитов, в которых измеряли содержание гормон-рецепторных комплексов.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пациентка — девушка 18 лет, наблюдавшаяся в ФГБУ НМИЦ эндокринологии в течение трех лет.

Пациентка была впервые направлена в ФГБУ НМИЦ эндокринологии в возрасте 15 лет с подозрением на болезнь Иценко-Кушинга. Диагноз заподозрили по месту жительства при обследовании по поводу опсоменореи. С момента менархе в 11 лет продолжительность менструального цикла варьировалась от 30 до 90 дней. Также девушку беспокоила угревая сыпь и избыточный рост волос на теле. Угревая сыпь появилась в 5 лет, а темные волосы на руках, ногах и спине — в 11 лет. Было выявлено повышение утреннего кортизола крови до 2152,9 нмоль/л на фоне высоко-нормального уровня АКТГ крови, а также повышение общего тестостерона сыворотки крови (19,4 нмоль/л) и 17-ОН-прогестерона сыворотки крови (22,5 нмоль/л). По результатам МРТ было заподозрено наличие микроаденомы гипофиза.

С этими данными девушка была направлена в ФГБУ НМИЦ эндокринологии.

При первичном осмотре в ФГБУ НМИЦ эндокринологии: девушка 15 лет, ростом 163,9 см (SDS роста +0,33), массой тела 61,4 кг (SDS ИМТ +0,93), нормального телосложения. На коже лица, туловища, конечностей — диффузная угревая сыпь (элементы в различной стадии развития), на коже туловища бляшки до 2 см в диаметре, состоящие из мелкопапулезных воспалительных элементов, размещающиеся с образованием гиперпигментированных пятен, 6-й степени по шкале Кука [4]. Рост волос в андроген-зависимых зонах — 6 баллов по шкале Ферримана-Галлвея (избыточный рост волос по белой линии живота (2 балла) периареолярной области (1 балл), бедер (3 балла). Артериальное давление 105/65 мм рт.ст. На момент поступления в отделение задержка менструального цикла более 6 месяцев.

При обследовании подтверждена гиперандрогения и гиперкортизолемиа. Электролиты крови, активность ренина плазмы и альдостерон — в пределах нормальных значений. По результатам мультистероидного анализа не было получено данных относительно дефектов стероидогенеза или избыток минералокортикоидов. Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона привел к снижению уровня кортизола в суточной моче, при этом в крови снижения кортизола достигнуто не было. На фоне большого теста с дексаметазоном секреция кортизола крови снизилась более чем на 60% от изначально. При проведении МРТ головного мозга была выявлена умеренная гиперплазия и диффузная неоднородность структуры аденогипофиза.

Результаты обследования представлены в таблице 1.

Исследование минеральной плотности костей включило наличие остеопороза. По данным УЗИ органов малого таза, размеры матки и яичников соответствовали возрастной норме. В связи с отсутствием убедительных данных относительно центрального генеза гиперкортицизма и клинических проявлений синдрома Кушинга была выбрана наблюдательная тактика.

Повторное обследование в 15,7 года не выявило изменений в клинической картине и лабораторных данных. Заподозрен синдром резистентности к глюкокортикоидам и назначено пробное лечение дексаметазоном в начальной дозе 0,5 мг. На фоне терапии дексаметазоном отмечалось снижение уровня андрогенов крови (таблица 2).

Терапия дексаметазоном продолжалась в течение года, с 15,7 до 16,7 года, суточная доза не превышала 0,75 мг в сутки. Динамика уровней общего тестостерона и ДГЭА-С на фоне терапии дексаметазоном представлена в таблице 3.

При наблюдении в динамике сохранялись нарушения менструального цикла. На фоне избыточной массы тела (SDS ИМТ +1,4) овал лица округлился, что было расценено как стертое проявление синдрома Кушинга. Дексаметазон был отменен в 16,7 года.

С 16 лет, одновременно с приемом дексаметазона, был назначен нестероидный антагонист андрогеновых рецепторов — флутамид. После инициации терапии флутамидом проявления угревой сыпи значительно

Таблица 1. Результаты обследования в возрасте 15 лет

Показатель	Результат	Референсные значения
Показатели гормонального профиля		
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	6,5	0,8–7,0
ДГЭА-С, мкмоль/л	10,00	0,92–7,60
Общий тестостерон, нмоль/л	5,0	0,7–1,8
Эстрадиол, пмоль/л	184,9	97–592
ЛГ, Ед/л	4,2	2,6–12,1
ФСГ, Ед/л	4,3	1,9–11,7
Суточный ритм секреции кортизола и АКТГ		
Показатель	Результат	
	07:00	23:00
Кортизол, нмоль/л	643,6	46,2
АКТГ, пг/мл	71,5	62,8
Ночной тест с 1 мг дексаметазона		
	Базально	На фоне дексаметазона
Кортизол (сыворотка), нмоль/л	643,6	663,8
Малая проба с дексаметазоном (2 дня 2 мг/сут)		
	Базально	На фоне дексаметазона
Кортизол (сыворотка), нмоль/л	663,8	719,0
Общий тестостерон, нмоль/л	5,0	3,0
Свободный кортизол в моче, нмоль/сут	2091,0	512,0
Большая проба с дексаметазоном (2 дня 8 мг/сут)		
	Базально	На фоне дексаметазона
Кортизол (сыворотка), нмоль/л	719,0	167,4
АКТГ, пг/мл	71,5	44,8
Общий тестостерон, нмоль/л	3,0	1,0
Свободный кортизол в моче, нмоль/сут	567	156

Таблица 2. Показатели андрогенов крови на фоне назначения терапии дексаметазоном 0,5 мг в сутки

Показатель	До лечения	7 дней терапии дексаметазоном 0,5 мг/сут	Референсный интервал
ДГЭА-С, мкмоль/л	10,39	5,7	0,92–7,60
Общий тестостерон, нмоль/л	5,27	2,5	0,7–1,8

Таблица 3. Показатели андрогенов крови на фоне терапии дексаметазоном

Длительность терапии Показатели	5 мес	7 мес	10 мес	11 мес	12 мес	1 мес без лечения
Тестостерон, нмоль/л	2,5	18,3	12,3	6,8	5,4	24,2
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,70	-	-	-	11,0	-
Свободный кортизол в моче, нмоль/сут	833,0	-	-	-	4400,0	-
Доза дексаметазона, мг/сут	0,5	-	0,75	-	отмена	

Таблица 4. Данные менструального цикла и выраженности угревой сыпи в период наблюдения с 15 до 17,3 года

Период жизни	Терапия (мг в сутки)	Длительность менструального цикла (д.м.ц.) в днях	Интенсивность проявлений угревой сыпи (шкал Кука)
15–15,7 года	-	Вторичная аменорея	6
15,7–16,1 года	Дексаметазон 0,5	Д.м.ц. с 16 лет 27 [24; 40]	6
16,1–16,6 года	Дексаметазон 0,75+ флутамид 250	Д.м.ц. 39 [29; 50]	2
16,6–16,9 года	Дексаметазон 0,75	Отсутствие менструаций в указанный период	4
16,9–17,3 года	Флутамид 250	Д.м.ц. 33 [31; 35]	2

Таблица 5. Показатели морфофункционального состояния щитовидной железы в динамике

Данные гормонального профиля и УЗИ	Возраст в годах										
	15,5	16	16,3	16,5	16,6	16,7	16,8	16,9	17,3	17,4	23
ТТГ, мМЕ/л	0,3	0,5	0,05	0,12	0,05	0,19	0,105	0,153	0,056	0,116	0,475
свТ4, пмоль/л (референсное значение 10–25)	14,5	12,7	35	29,9	19,8	25,8	3,49	11,1	37,7	12,2	12,17
свТ3, пмоль/л (референсное значение 4–8,5)					9,3		11,14	3,5		3,57	3,48
УЗИ щитовидной железы	В правой доле в нижнем сегменте определяется жидкостная зона д=0,5 см										
Объем щитовидной железы, мл		16,8					18,8			12,8	20,1

уменьшились. С 16,9 года менструальный цикл стал регулярным. В таблице 4 приведены сводные данные о клинических проявлениях гиперандрогении с указанием проводимого лечения.

На протяжении всего периода наблюдения у пациентки не отмечалось клинических признаков гиперкортицизма или избытка минералокортикоидов. Вес был в пределах нормы, без патологического распределения подкожно-жировой клетчатки. Сохранялось отсутствие снижения минеральной плотности костей по данным рентгенденситометрии в динамике. Отмечались нормальные показатели АД, электролиты и глюкоза крови были в пределах референсных значений. Тонкие стрии, выявленные при первичном осмотре в 15 лет, располагались в нетипичных для синдрома Кушинга местах и не прогрессировали в динамике.

Помимо функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с момента начала наблюдения, отмечалась еще одна особенность — тенденция к снижению тиреотропного гормона (ТТГ). Уровень свободного тироксина (свТ4) варьировал от нормальных до высоких значений, клинических признаков тиреотоксикоза не отмечалось. Значения аутоантител к тиреопероксидазе были в пределах нормы, а уровень антител к рТТГ однократно определялся в «серой зоне» — 1,18 Ед/л. Объем щитовидной железы оставался в пределах нормы. В правой доле отмечалось образование 0,5 см в диаметре без динамики в размерах. Функциональная активность

образования была исключена по данным скинтиграфии щитовидной железы с ^{99m}Tc-Технетрилом — индекс захвата технеция составил 0,3%.

В таблице 5 приведены данные о морфофункциональном состоянии щитовидной железы в динамике.

Для подтверждения диагноза синдрома резистентности к ГК было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *NR3C1* и функциональное исследование лимфоцитов периферической крови. Секвенирование гена *NR3C1* не выявило патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности. Параметры связывания глюкокортикоидов с рГК лимфоцитами периферической крови пациентки существенно не отличались от таковых у контрольных образцов (p < 0,05). Результаты радиолигандного анализа связывания 3-Н кортизола лимфоцитами представлены в таблице 6 и на рисунках 1 и 2.

При оценке количества активных гормон-рецепторных комплексов было выявлено сниженное содержание рГК в ядрах лимфоцитов пациентки в сравнении с результатами контрольных образцов. Для 3Н-дексаметазона уменьшение составило около 25%, а в случае с 3Н-кортизолом количество ядерных ГР было снижено практически в 2 раза (50%). При этом определение соотношения α-и β изоформ рГК не выявило значимых изменений в их уровне экспрессии. В таблице 7 приведены сведения о содержании цитозольных, ядерных рецепторов глюкокортикоидов в лимфоцитах, а также вычисленное значение соотношения количества ядерных/цитозольных рецепторов.

Таблица 6. Параметры рецепторного связывания 3H-кортизола (К) и 3H-дексаметазона (Д) лимфоцитами периферической крови (M±m)

	Параметры специфического связывания	
	Кд, нМ	Вмакс, фмоль/10 ⁶ клеток (среднее количество рецепторов на одну клетку)
Резистентность	26,0±1,3 (К)	13,6±1,7 (К) (9 133)
	5,1±0,6 (Д)	16,9±1,8 (Д) (8 988)
Контроль	24,2±0,8 (К)	15,7±1,4 (К) (9 133)
	5,7±0,3 (Д)	14,9±1,5 (Д) (8 988)

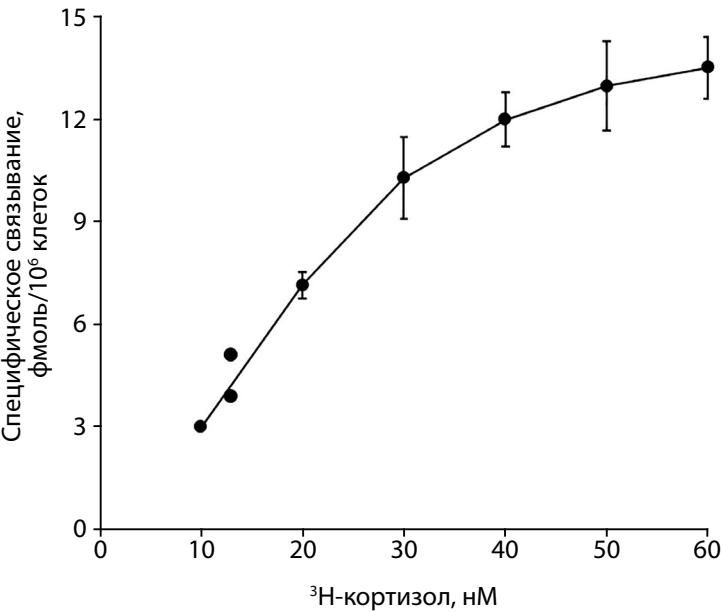


Рисунок 1. Параметры связывания рГК лимфоцитами периферической крови пациентки высокомеченным синтетическим глюкокортикоидом 3H-кортизолом, представленные в координатах Скэтчарда [5]. Кривая специфического связывания (связывание лиганда с рГК) имеет характерный вид изотермы насыщения, что свидетельствует о наличии в клетках высокоспецифических участков связывания гормона.

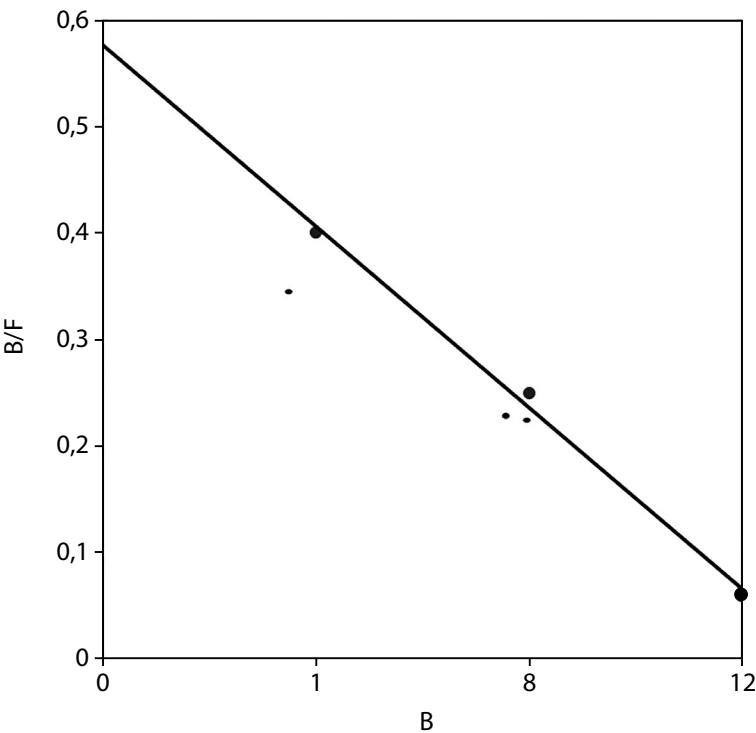


Рисунок 2. Соотношение количества связанного 3H-кортизола (В) и количества свободного (F).

Таблица 7. Соотношение между цитозольными и ядерными рецепторами глюкокортикоидов лимфоцитов периферической крови

	Содержание рецепторов, фмоль/10 ⁵ клеток			Соотношение ядерные/цитозольные рецепторы
	Цитозоль	Ядро	Общее	
Резистентность	1,1±0,2	0,3±0,1	1,4±0,2 (К)	0,27
	0,6±0,1	0,9±0,1	1,7±0,2 (Д)	1,5
Контроль	0,96±0,2	0,6±0,1	1,6±0,2 (К)	0,63
	0,45±0,1	1,1±0,1	1,5±0,2 (Д)	2,44

ОБСУЖДЕНИЕ

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходит по механизму отрицательной обратной связи. Снижение кортизола в крови активирует секрецию кортикотропина, тогда как гиперкортизолемия ингибирует синтез кортикотропина [6]. Резистентность к глюкокортикоидам оказывает на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси такое же действие, как низкий уровень кортизола крови — повышается секреция кортикотропина, активируется синтез АКТГ. Это приводит к гиперфункции надпочечников, повышается секреция кортизола, а также — параллельно — андрогенов и минералокортикоидов как побочных продуктов чрезмерно стимулированного стероидогенеза [1, 2, 7].

Синдром первичной резистентности к глюкокортикоидам был впервые описан в 1976 г. Vingerhoeds A.C. у пациента с гиперкортизолемией и высоким АКТГ. На протяжении трех лет наблюдения отмечались гипокалиемия и артериальная гипертензия без характерных проявлений синдрома Кушинга [1]. В 1982 г. Chrousos G.P., Vingerhoeds A.C. et al. провели повторное обследование пациента (пациент 1) и членов его семьи. У сына пациента 1 выявили асимптоматическое повышение кортикостероидов с минералокортикоидной активностью (кортикостерона и дезоксикортикостерона). Резистентность к ГК была доказана на основании сниженного ответа фибробластов на дексаметазон и в дальнейшем подтверждена молекулярно-генетически — детекцией патогенного варианта в гене рецептора к ГК *NR3C1* (nuclear receptor subfamily 3, group c, member 1, OMIM 138040) [2, 3, 19].

У описываемой пациентки отмечалась гиперкортизолемия и высокий уровень АКТГ без характерных для синдрома Кушинга изменений внешности и остеопороза. Не было избытка минералокортикоидов, но подобные варианты течения синдрома резистентности к ГК были описаны ранее [9]. Согласно данным литературы, достичь клинической компенсации заболевания у пациентов с резистентностью к ГК удастся при назначении дексаметазона. Эффективность этой терапии у нашей пациентки была сомнительна. Возможно, это было связано с недостаточной дозой препарата. Суточная доза дексаметазона в нашем случае не превышала 0,5–0,75 мг/сут. По данным литературы, средние суточные дозы дексаметазона при синдроме резистентности к ГК варьировали от 1 до 3 мг/сут [8]. Кроме того, по данным литературы, даже легкие и субклинические варианты течения заболевания требовали больших доз дексаметазона для достижения компенсации, чем примененные у пациентки

[2, 8, 9, 20]. Мы не стали повышать дозу дексаметазона и вовсе отменили этот препарат, так как заподозрили возникновение побочных эффектов терапии (появилась округлость щек, которую расценили как матронизм).

Поскольку пациентку беспокоили проявления гиперандрогении, а электролитных расстройств и артериальной гипертензии у нее не было, пробно назначили терапию антагонистами андрогеновых рецепторов — флутамидом. На этом фоне нормализовался менструальный цикл и уменьшились проявления угревой сыпи. За два года наблюдения на фоне терапии флутамидом сохранялся хороший терапевтический эффект, осложнений терапии не отмечалось. Тем не менее рассматривается возвращение в будущем к терапии дексаметазоном. Целью такой терапии является не только нивелирование клинических проявлений, но и снижение уровня АКТГ. Известны случаи развития аденомы гипофиза у пациентов с тяжелым течением синдрома резистентности к ГК на фоне хронической гиперстимуляции секреции АКТГ [10]. Однако развитие аденомы гипофиза описано у больных с тяжелой резистентностью к АКТГ, а у данной пациентки отмечаются высоконормальные или слегка повышенные уровни АКТГ, в связи с чем в настоящее время выбрана наблюдательная тактика в сочетании с терапией флутамидом.

Отказаться от дексаметазона как метода лечения в нашем случае заставили также сомнения в диагнозе — отрицательный результат молекулярно-генетического исследования, сочетание с неясным периодическим тиреотоксикозом без клинических проявлений.

В литературе есть описание пяти случаев синдрома резистентности к глюкокортикоидам без мутаций в гене *NR3C1* [13]. У четырех пациентов исследовали функциональную активность рГК в моноцитарных лейкоцитах, и во всех случаях она была снижена. Отмечалось сниженное количество рецепторов, нарушенные аффинность и способность дексаметазона ингибировать митогениндуцированную клеточную пролиферацию. Мы также провели подобное исследование у нашей пациентки. В лаборатории нуклеиновых кислот Института молекулярной биологии РАН оценили показатели функциональной активности рГК в лейкоцитах периферической крови. Нормальные показатели связывания рГК с лигандом, нормальная концентрация рГК, отсутствие нарушений в соотношении α- и β-изоформ рГК исключили патологию собственно рГК как причины синдрома резистентности. В то же время были получены данные о нарушении внутриклеточной передачи сигнала от глюкокортикоидов на этапе переноса комплекса ГК-рГК из цитозоля в ядро клетки-мишени.

Сделать предположения о возможных причинах заболевания в отсутствие патологии рГК позволяют результаты исследований по оценке значимости белков-шаперонов в развитии синдрома резистентности к ГК. Эти исследования обычно проводятся у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, нечувствительными к терапии ГК [11, 12]. На этом уровне сигнальной трансдукции функционально значимыми являются молекулы, участвующие в трансмембранном переносе рецепторов и защищающие их от ферментативной деградации. В случае с рГК роль молекулярных шаперонов выполняют иммуофиллины (FK506-Binding Immunophilin) FKBP51 и FKBP52 — нарушения в их соотношении приводят к развитию либо ГК резистентности, либо гиперчувствительности [1]. Кроме иммуофиллинов, причиной синдрома резистентности к ГК может быть патология других внутриклеточных белков-шаперонов — белков теплового шока (heat shock protein — HSP90 и HSP70) [15]. Тем не менее возможно, что и в нашем клиническом случае изменение комплексообразования с перечисленными белками-партнерами стало причиной заболевания.

Данные клинических исследований свидетельствуют о супрессивном действии ГК на тиреоидную функцию путем как транс-, так и парагипофизарного взаимодействия [17, 18]. Это противоречит длительно наблюдаемому транзиторному тиреотоксикозу у пациентки. Возможно предположить связь нестабильного субклинического тиреотоксикоза с основным заболеванием за счет нарушения механизмов регуляции функции щитовидной железы глюкокортикоидами. Патология белков-шаперонов, играющих роль в передаче сигнала от ТТГ к тиреоцитам [16], также могла бы объяснить связь резистентности к ГК с необычным функциональным нарушением щитовидной железы в виде гипертироксинемии при отсутствии проявлений тиреотоксикоза, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром первичной резистентности к глюкокортикоидам — это крайне редкое заболевание, ха-

рактеризующееся нарушением внутриклеточной передачи сигнала от глюкокортикоидов к клеткам-мишеням на уровне рГК или в другом звене передачи сигнала с рецептора. Компенсаторная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к гиперандрогении и гиперсекреции кортикостероидов с минералокортикоидной активностью. Вариабельность тяжести и неспецифичность проявлений синдрома резистентности к ГК может затруднить своевременную диагностику заболевания. При соответствии клинических и лабораторных данных обследования синдрому резистентности к ГК рекомендуется проводить исследование гена рГК *NR3C1* как ведущей причины развития синдрома. Отсутствие мутаций в *NR3C1* не исключает диагноза, доказать нарушение чувствительности к ГК в этом случае возможно с помощью функционального исследования рГК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий», per. No 123021300098-7.

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

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

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

Благодарности. Выражаем благодарность Орловой Елизавете Михайловне и Карева Марию Андреевну за помощь в подготовке научной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Vingerhoeds AC, Thijssen JH, Schwarz F. Spontaneous hypercortisolism without Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43(5):1128–33. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-43-5-1128>
2. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, et al. Primary cortisol resistance in man. A glucocorticoid receptor-mediated disease. *J Clin Invest.* 1982; 69(6):1261–9. doi: <https://doi.org/10.1172/jci110565>
3. Hurley DM, Accili D, Stratakis CA, et al. Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest.* февраль 1991; 87(2):680–6. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115046>
4. Cook CH, Centner RL, Michaels SE. An acne grading method using photographic standards. *Arch Dermatol.* 1979 г.; 115(5):571–5
5. Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci.* 1 May 1949 г.; 51(4):660–72. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1949.tb27297.x>
6. Dallman MF, Akana SF, Levin N, et al. Corticosteroids and the control of function in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 746:22–31; discussion 31–32, 64–7
7. Nicolaides NC, Kino T, Chrousos G, et al. Primary Generalized Glucocorticoid Resistance or Chrousos Syndrome. In K.R. Feingold (Eds.) et. al. *Endotext*. MDText.com, Inc. 2017. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278930>
8. Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(5):504–14. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.1242>
9. Lamberts SW, Poldermans D, Zweens M, et al. Familial cortisol resistance: differential diagnostic and therapeutic aspects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63(6):1328–33. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-6-1328>
10. Karl M, Lamberts SW, Koper JW, et al. Cushing's disease preceded by generalized glucocorticoid resistance: clinical consequences of a novel, dominant-negative glucocorticoid receptor mutation. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996; 108(4):296–307
11. Теплюк Н.П., Духанин А.С., Огурцов С.И., и соавт. Влияние преднизолона на обмен вторичных мессенджеров в лимфоцитах больных при истинной акантолитической пузырчатке / В кн.: Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 18–22 апреля 2005 г. — М.; 2005: 259. [Teplyuk NP, Dukhanin AS, Ogurtsov SI, et al. Effect of prednisolone on the exchange of second messengers in lymphocytes of patients with pemphigus vulgaris In: Materials XII Russian national congress «Person and medicine». Moscow, 18–22 April 2005. Moscow; 2005: 259. (in Russ)]

12. Духанин А.С., Теплюк Н.П., Лепехова А.А., и соавт. Биохимические аспекты стероидной резистентности при аутоиммунной пузырчатке // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2014; 17 (3), 25–31. [Dukhanin AS, Teplyuk NP, Lepekhova AA, et al. Biochemical aspects of steroid resistance of autoimmune pemphigus // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. — 2014; 17; 3; 25–31. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.17816/dv36873>
13. Huizenga NA, de Lange P, Koper JW, et al. Five patients with biochemical and/or clinical generalized glucocorticoid resistance without alterations in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(5):2076–81
14. Wochnik GM, Rüegg J, Abel GA, et al. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *J Biol Chem*. 2005; 280(6):4609–16. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M407498200>
15. Matysiak M, Makosa B, Walczak A, Selmaj K. Patients with multiple sclerosis resisted to glucocorticoid therapy: abnormal expression of heat-shock protein 90 in glucocorticoid receptor complex. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008; 14(7):919–26. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458508090666>
16. Ginsberg J, Labeled T, Brindley DN. Phosphorylation of heat shock protein-90 by TSH in FRTL-5 thyroid cells. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2006; 16(8):737–42. 26. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.737>
17. Cai R, Zhou W, Jiang L, et al. Association between thyroid function and serum cortisol in cortisol-producing adenoma patients. *Endocrine*. 2020. 69(1):196–203. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22063131>
18. Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. 2014; 35(2):159–194. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1087>
19. Vitellius G, Lombes M. Genetics in endocrinology: Glucocorticoid resistance syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2020 Feb 1; 182(2): R15–R27. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0811>
20. Nicolaides NC, Charmandari E. Crousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *European journal of clinical investigation*. 2015. 45(5): 504–514. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12426>

Рукопись получена: 27.06.2023. Одобрена к публикации: 30.07.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ивашченко Ксения Валерьевна [Kseniya V. Ivashchenko, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: kseniya223@mail.ru

Ларина Ирина Игоревна [Irina I. Larina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-4200>; SPIN-код: 1220-6080; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-6267>; SPIN-код: 7156-6517; e-mail: nmakazan@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadegda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; SPIN-код: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Орлова Елизавета Михайловна, к.м.н. [Elizaveta M. Orlova, PhD-MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-5322>; SPIN-код: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

Карева Мария Андреевна, к.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; SPIN-код: 9983-5662; e-mail: leila.sozaeva@gmail.com

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; SPIN-код: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatolyi N. Tulpakov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., проф. [Alexandr S. Dukhanin, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>; SPIN-код: 5028-6000; e-mail: das03@rambler.ru

Шимановский Николай Львович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН [Nikolai L. Shimanovskii, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>; SPIN-код: 5232-8230; e-mail: shiman@rsmu.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Ларина И.И., Маказан Н.В., Ивашченко К.В., Платонова Н.М., Орлова Е.М., Карева М.А., Созаева Л.С., Юкина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Духанин А.С., Шимановский Н.Л., Трошина Е.А. Синдром первичной резистентности к глюкокортикоидам: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор) // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 30–37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13321>

TO CITE THIS ARTICLE:

Larina II, Makazan NV, Ivashchenko KV, Platonova NM, Sozaeva LS, Yukina MY, Tulpakov AN, Dukhanin AS, Shimanovskii NL, Troshina EA. Primary Generalized Glucocorticoid Resistance: A case report. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):30–37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13321>

АССОЦИАЦИЯ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ И ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ



© А.Р. Елфимова*, А.К. Еремкина, О.Ю. Реброва, Е.В. Ковалева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное эндокринное заболевание, возникающее в результате гиперсекреции паратиреоидного гормона (ПТГ) опухолью околощитовидных желез (ОЩЖ). Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (ПТЭ). Частота гипокальциемии после ПТЭ может достигать 46% случаев. При этом значимое снижение уровня кальция в сыворотке крови ассоциировано как с локальными, так и с генерализованными судорогами тонико-клонического типа, жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма. Сопутствующий дефицит витамина D может усугубить тяжесть течения ПГПТ и способствовать развитию в раннем послеоперационном периоде «синдрома голодных костей», характеризующегося тяжелой и стойкой гипокальциемией вследствие резкого снижения уровня ПТГ и усиленного «оттока» кальция в обедненную костную ткань.

ЦЕЛЬ. Оценить наличие ассоциации и показатели силы связи предоперационной терапии колекальциферолом с развитием гипокальциемии через 1–3 дня после ПТЭ у больных с ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 1993–2010 или 2017–2020 гг. Критериями включения было наличие у пациентов ПГПТ и показаний к ПТЭ, сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) <20 нг/мл и уровень общего кальция в сыворотке <3 ммоль/л. Критерием исключения являлась терапия препаратами, влияющими на кальциево-фосфорный обмен, — цинакальцетом, деносумабом или бисфосфонатами (как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 117 пациентов, из них 110 (94%) женщин и 7 (6%) мужчин. Медиана и квартили возраста составили 58 [49; 65] лет. 21 (18%) пациент принимал колекальциферол от 2 недель до 2 месяцев до ПТЭ в дозе, соответствующей восполнению дефицита витамина D; 96 (82%) пациентов не принимали колекальциферол. Группы пациентов, принимающих и не принимающих колекальциферол, были сопоставимы по антропометрическим (пол, возраст на момент операции), предоперационным клиническим (снижение МПК) и лабораторным показателям (ПТГ, общий кальций, фосфор, ЩФ, ОК, СТХ-1, 25(OH)D). Послеоперационная гипокальциемия статистически значимо реже наблюдалась у пациентов, принимающих колекальциферол (10% против 63%, $p < 0,001$, ТКФ2). Прием колекальциферола отрицательно ассоциирует с развитием гипокальциемии (ОР=0,15, 95% ДИ (0,03; 0,51)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Прием колекальциферола от 2 недель до 2 месяцев перед ПТЭ снижает риск послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в 2–33 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; гипокальциемия; колекальциферол; паратиреоидэктомия.

ASSOCIATION BETWEEN PREOPERATIVE CHOLECALCIFEROL THERAPY AND HYPOCALCEMIA AFTER PARATHYROIDECTOMY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Alina R. Elfimova*, Anna K. Eremkina, Olga Yu. Rebrova, Elena V. Kovaleva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) from parathyroid gland tumors. Parathyroidectomy (PTE) is the main treatment for PHPT, but it can lead to hypocalcemia in up to 46% of cases. Hypocalcemia is associated with seizures and life-threatening cardiac arrhythmias, and vitamin D deficiency can exacerbate PHPT severity and contribute to «hungry bones syndrome», resulting in severe and persistent postoperative hypocalcemia.

AIM: To evaluate the association and determine the strength of the relationship between preoperative cholecalciferol therapy and the occurrence of hypocalcemia within 1–3 days after PTE in patients with PHPT.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted at the Endocrinology Research Centre, during the periods of 1993–2010 and 2017–2020. The inclusion criteria consisted of patients diagnosed with PHPT who required PTE, had a serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level below 20 ng/mL, and a serum total calcium level below 3 mmol/L. The exclusion criterion was the use of medications that affect calcium-phosphorus metabolism, including cinacalcet, denosumab, or bisphosphonates, either as monotherapy or as part of combination therapy.

RESULTS: There were 117 patients, including 110 (94%) females and 7 (6%) males. The median age and interquartile range were 58 [49; 65] years. Among the participants, 21 (18%) received cholecalciferol supplementation for a duration of 2 weeks to 2 months prior to PTE, aiming to address vitamin D deficiency. The remaining 96 (82%) participants did not receive cholecalciferol.



supplementation. Both groups, i.e., participants receiving cholecalciferol and those who did not, were similar in terms of anthropometric factors (sex and age at the time of surgery), preoperative clinical characteristics (BMD decrease), and laboratory parameters (PTH, total calcium, phosphorus, ALP, OC, CTX-1, and 25(OH)D levels). The occurrence of postoperative hypocalcemia was significantly lower in participants who received cholecalciferol supplementation (10% vs. 63%, $p < 0.001$, FET2). Cholecalciferol intake showed a negative association with hypocalcemia development (RR=0,15, 95% CI (0,03; 0,51)).

CONCLUSION: Preoperative cholecalciferol supplementation for 2 weeks to 2 months before PTE reduces the risk of postoperative hypocalcemia in patients with PHPT by 2–33 times.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; hypocalcemia; cholecalciferol; parathyroidectomy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) представляет собой распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) новообразованиями околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. Избыточная секреция ПТГ приводит к гиперкальциемии за счет увеличения реабсорбции кальция в почечных канальцах, стимуляции остеокласт-опосредованной резорбции кости и увеличения синтеза кальцитриола (1,25(OH)2D3), что, в свою очередь, способствует усилению всасывания кальция и фосфатов в кишечнике. Данные патогенетические механизмы лежат в основе поражения костной и почечной системы, проявляющиеся снижением минеральной плотности костей (МПК), низкоэнергетическими переломами (НЭП), развитием нефрокальциноза/нефролитиаза, а также снижением фильтрационной и концентрационной функции почек.

Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (ПТЭ), в то время как консервативная терапия остается актуальной для предоперационной коррекции гиперкальциемии и уменьшения потери МПК [2, 3]. Пациенты с ПГПТ могут получать лечение на предоперационном этапе в виде моно- или комбинированной терапии: нативная форма витамина D (колекальциферол), антирезорбтивная терапия и кальцимитетики.

Следует отметить, что при ПГПТ нередко наблюдается недостаточность или дефицит витамина D. Предполагается, что дефицит витамина D может стать начальным звеном в патогенезе ПГПТ, способствуя гиперплазии ОЩЖ с последующим формированием автономной секрецией ПТГ и трансформацией в аденому [4]. Существуют данные, указывающие на то, что сопутствующий дефицит витамина D связан с более тяжелым течением ПГПТ, более высоким повышением уровня ПТГ и как следствие более тяжелой гиперкальциемией [5]. Кроме того, дефицит витамина D при ПГПТ ассоциирован с тяжелыми костными нарушениями, более низкими показателями МПК, а также более высоким риском развития «синдрома голодных костей» после ПТЭ [10–13]. Назначение колекальциферола с целью восполнения дефицита витамина D при ПГПТ может устранить вторичное повышение уровня ПТГ в крови. Однако пациентам с уровнем общего кальция в сыворотке крови 3,0 ммоль/л и выше не рекомендуется назначать данную терапию в связи с риском прогрессирования гиперкальциемии и угрозы гиперкальциемического криза.

Учитывая тот факт, что назначение терапии колекальциферолом проводится далеко не всем пациентам в активной стадии ПГПТ, актуальным остается вопрос о взаимосвязи между наличием дефицита витамина D и развитием послеоперационной гипокальциемии. ПТЭ

может осложняться послеоперационной гипокальциемией в 46% случаев [6] и проявляться различными симптомами, такими как судороги, миалгия, нарушения сердечного ритма и т.д. Безусловно, послеоперационная гипокальциемия представляет собой многофакторное состояние, и помимо дефицита витамина D, свой вклад вносят такие важные факторы, как «синдром голодных костей», повреждение здоровых ОЩЖ и др. [7] Синдром «голодных костей» обычно развивается в ранний послеоперационный период у пациентов с тяжелыми костными проявлениями ПГПТ. Это связано с выраженным снижением уровня кальция в крови, которое происходит из-за устранения стимулирующего эффекта гиперпродукции ПТГ на остеокластическую резорбцию костей, что приводит к активному переходу кальция из крови в формирующуюся костную ткань. По данным большинства исследований, «синдром голодных костей» ассоциирован с дооперационным наличием субпериостальных эрозий, литическими поражениями костей, «бурыми» опухолями, множественными переломами. Фиброзно-кистозный остеоит может определяться у 47–100% пациентов с данным синдромом. Другими прогностически неблагоприятными факторами считаются вес и размер аденомы ОЩЖ. Существующие исследования, направленные на оценку связи между риском развития «синдрома голодных костей» и различными лабораторными показателями (в частности уровнями ПТГ, кальция, щелочной фосфатазы, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа, витамина D), дают противоречивые результаты. Эффективные методы профилактики этого состояния до сих пор недостаточно изучены [6].

В последнее время появляется все больше данных о необходимости предоперационной коррекции дефицита витамина D [8, 9]. Насыщение витамином D на дооперационном этапе может предотвратить развитие транзиторной послеоперационной гипокальциемии, однако результаты исследований на эту тему противоречивы. В ряде случаев ПТЭ может привести к развитию стойкого гипопаратиреоза, хотя его частота не превышает 3% случаев [10, 11].

Считается, что уровень ПТГ является не только критерием эффективности, проведенной ПТЭ по поводу ПГПТ, но и надежным маркером послеоперационного гипопаратиреоза [12, 13]. Однако развитие гипокальциемии не всегда сопоставимо с уровнем ПТГ. Пациент может быть выписан из стационара до того, как уровень кальция в сыворотке начнет снижаться (как правило резкое снижение отмечается через 24–72 часа после хирургического вмешательства). В связи с чем практикующему врачу, с одной стороны, важно знать факторы риска развития послеоперационной гипокальциемии, а с другой стороны, уметь предупреждать развитие данного

патологического состояния. Кроме того, несмотря на актуальность данной проблемы, исследования, посвященные эффекту приема колекальциферола до проведения ПТЭ, ограничены. Имеются данные о том, что дефицит витамина D является независимым фактором риска транзиторной гипокальциемии после тотальной тиреоидэктомии [8, 9]. Однако в настоящее время исследований, направленных на изучение влияния предоперационной терапии ПГПТ на возникновение послеоперационной гипокальциемии, недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования заключалась в оценке наличия ассоциации и показателей силы связи между предоперационной терапией колекальциферолом и гипокальциемией в раннем послеоперационном периоде (1–3 сутки после ПТЭ) у пациентов с ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Источник случаев: стационарные отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Периоды включения пациентов: 1993–2010 и 2018–2020 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: установленный диагноз спорадического ПГПТ (код МКБ-10 E21.0), проведение радикальной ПТЭ по поводу ПГПТ, предоперационная сывороточная концентрация 25(ОН) витамина D (25(ОН)D) ниже 20 нг/мл (дефицит витамина D) [14], предоперационная сывороточная концентрация общего кальция ниже 3 ммоль/л (в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, колекальциферол небезопасен для пациентов с гиперкальциемией >3 ммоль/л) [2, 15], до-

стижение нормализации сывороточного ПТГ и кальция на 1–3 сутки после операции.

Критерии исключения: отсутствие данных о концентрации кальция и ПТГ в сыворотке, измеренных на 1–3 день после ПТЭ, прием антирезорбтивной терапии или кальцимитетиков перед ПТЭ.

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

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Проведено проспективное одноцентровое исследование. График исследования представлен на рисунке 1.

В рамках исследования регистрировались следующие показатели: ПТГ, общий кальций, фосфор (измеряли за 5 дней — 4 года до операции и до терапии колекальциферолом при ее наличии); щелочная фосфатаза (ЩФ), остеокальцин (ОК), С-концевой телопептид коллагена 1 типа (СТХ-1), 25(ОН)D и минеральную плотность костей (МПК) (измеряли за 4–365 дней до операции). Регистрируемым исходом являлось развитие гипокальциемии на 1–3 сутки после ПТЭ. Гипокальциемия определялась как концентрация общего кальция в сыворотке ниже нижнего референсного диапазона — <2,15 ммоль/л при нормальной концентрации альбумина в плазме [16].

Методы

Диагноз ПГПТ устанавливался на основании стойкого повышения уровня ПТГ или высоконормального уровня ПТГ в сочетании с дважды подтвержденным повышенным уровнем кальция крови, или сочетания нормокальциемии с повышенным уровнем ПТГ после исключения вторичных причин гиперпаратиреоза [2].

Измерение МПК осуществлялось с помощью рентгеновской двухэнергетической денситометрии. Оценивались следующие отделы: шейка бедренной кости (femur neck), бедренная кость (total hip), треть лучевой кости (radius 33%), лучевая кость (radius total), поясничный отдел позвоночника (L1-L4). Снижение МПК определялось

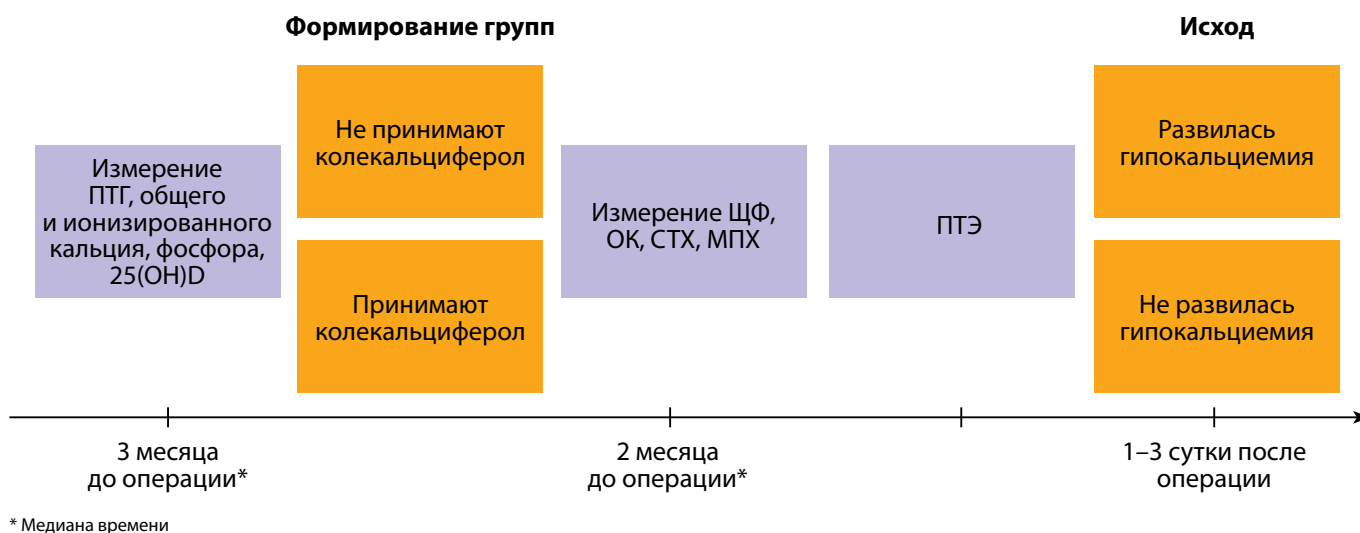


Рисунок 1. График исследования ассоциации приема колекальциферола с развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде (сокращения: 25(ОН)D — 25(ОН) витамин D, ЩФ — щелочная фосфатаза, ОК — остеокальцин, СТХ — С-концевой телопептид коллагена I типа, МПК — минеральная плотность кости, ПТЭ — паратиреоидэктомия).

по T- и Z-критериям, которые представляют собой стандартное отклонение (SD) от среднего значения пика костной массы нормы в соответствующих половозрастных группах. T-критерий (T-кр.) для женщин в менопаузе и мужчин 50 лет и старше; Z-критерий (Z-кр.) — для женщин до менопаузы, мужчин в возрасте моложе 50 лет [21–24].

Оценка радикальности ПТЭ была проведена в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г.: уровень интраоперационного ПТГ должен нормализоваться или снизиться на 50% и более от исходного значения через 15 минут после удаления опухоли ОЩЖ [2]. ПТЭ у всех пациентов была выполнена в отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и в среде R3.6.3. Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в формате Me [Q₁; Q₃], качественных — в виде абсолютных и относительных частот. Критерий Манна-Уитни (U-тест) использовали для сравнения количественных признаков двух независимых групп. Для сравнения групп по частотам бинарных признаков использовали точный двусторонний критерий Фишера (ТКФ2).

Ассоциация между фактом приема колекальциферола и развитием послеоперационной гипокальциемии оценивалась показателем относительного риска (ОР) и его 95% доверительным интервалом (ДИ).

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась по-

правка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 от 17.01.2018).

Все пациенты ознакомились с информацией и подписали информированное согласие на участие в процедурах, использование их биологического материала, обработку персональных данных до того, как приняли участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 117 пациентов, из них 7 (6%) мужчин и 110 (94%) женщин. Медиана возраста составила 58 [49; 65] лет. Из 117 пациентов 21 (18%) принимал колекальциферол минимум в течение двух недель перед ПТЭ согласно потребности (в зависимости от текущего уровня 25(ОН)D), 96 (82%) пациентов не принимали терапию по поводу ПГПТ.

В период с 2018 по 2020 гг. было прооперировано 85 (73%) пациентов, в то время как в период с 1993 по 2010 гг. — 32 (27%) пациента. Статистически значимо более высокий уровень ЩФ был обнаружен у пациентов, прооперированных с 1993 по 2010 гг., по сравнению с пациентами, прооперированными с 2018 по 2020 гг. (табл. 1). Эти различия, вероятно, связаны с отсутствием скрининга кальция и более поздним диагнозом симптомного ПГПТ в предыдущие десятилетия.

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов, пролеченных в 1993–2010 и 2018–2022 гг. (n=117)

N	Пациенты, пролеченные в 1993–2010 гг. (n=32)		Пациенты, пролеченные в 2018–2020 гг. (n=85)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Пол, муж.	32	3 (9%)	85	4 (5%)	0,390 ¹
Возраст, годы	32	56 [42; 63]	85	59 [51; 65]	0,151 ²
МПК	32	SD (Т-кр.) ≥ -1,0/SD (Z-кр.) ≥ -2,0	79	22 (28%)	0,618 ¹
		-1,0 > SD (Т-кр.) ≥ -2,5		9 (11%)	
		SD (Т-кр.) < -2,5/SD (Z-кр.) < -2,0		32 (41%)	
		SD (Т-кр.) < -2,5 + НЭП/SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		16 (21%)	
ПТГ, пг/мл	32	171,6 [115,4; 292,2]	85	141,6 [11,0; 186,6]	0,010 ²
Кальций общий, ммоль/л	32	2,75 [2,64; 2,85]	85	2,75 [2,65; 2,84]	0,699 ²
Фосфор, ммоль/л	32	0,82 [0,77; 0,98]	76	0,89 [0,78; 0,98]	0,497 ²
ЩФ, Ед/л	31	265 [207; 315]	76	92 [72; 108]	<0,001 ²
ОК, нг/мл	32	47,2 [31,3; 73,5]	65	47,4 [34,5; 74,4]	0,997 ²
СТХ, нг/мл	32	0,97 [0,69; 1,16]	73	0,87 [0,63; 1,36]	0,817 ²
25(ОН)D, нг/мл	32	11,8 [9,3; 14,5]	85	13,6 [10,2; 17,4]	0,079 ²
Гипокальциемия	32	19 (59%)	85	43 (51%)	0,415 ¹

Поправка Бонферрони P₀ = 0,05/11 = 0,005.

¹ТКФ2.

²U-тест.

Таблица 2. Сравнительный анализ групп пациентов, принимавших и не принимавших колекальциферол (n=117)

N	Пациенты, получавшие колекальциферол (n=21)		Пациенты, не получавшие медикаментозную терапию (n=96)		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Пол, муж.	21	0 (0%)	96	7 (7%)	0,349 ¹
Возраст, годы	21	62 [50; 65]	96	57 [47; 65]	0,288 ²
МПК	21	SD (Т-кр.)≥-1,0/SD (Z-кр.)≥-2,0	90	24 (27%)	0,133 ¹
		-1,0>SD (Т-кр.)≥-2,5		11 (12%)	
		SD (Т-кр.)<-2,5/SD (Z-кр.)<-2,0		42 (47%)	
		SD (Т-кр.)<-2,5+НЭП/SD (Z-кр.)<-2,0+НЭП		13 (14%)	
ПТГ, пг/мл	21	123 [110; 161]	96	149 [117; 247]	0,031 ²
Кальций общий, ммоль/л	21	2,74 [2,61; 2,82]	96	2,75 [2,65; 2,85]	0,432 ²
Фосфор, ммоль/л	17	0,97 [0,85; 1,01]	91	0,87 [0,76; 0,96]	0,019 ²
ЩФ, Ед/л	19	98 [78; 109]	88	109 [82; 224]	0,083 ²
ОК, нг/мл	18	50,9 [37,9; 74,4]	79	47,3 [31,5; 74,3]	0,967 ²
СТХ, нг/мл	20	0,88 [0,58; 1,39]	85	0,93 [0,65; 1,29]	0,571 ²
25(ОН)D, нг/мл	21	14,00 [10,50; 18,29]	96	12,44 [9,54; 16,05]	0,120 ²
Гипокальциемия	21	2 (10%)	96	60 (63%)	<0,001 ¹

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/11=0,005$.

¹ Двусторонний ТКФ2.

² U-тест.

Группы пациентов, получавшие и не получавшие колекальциферол, с учетом поправки Бонферрони ($P_0=0,005$) статистически значимо не различались по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (табл. 2), что свидетельствует о сопоставимости групп.

При анализе ассоциаций предоперационного приема нативной формы витамина D и развития гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде обнаружено, что частота гипокальциемии в группе колекальциферола примерно в 6 раз меньше (табл. 2), а ОР составляет 0,15, 95% ДИ (0,03; 0,51). Таким образом, прием колекальциферола снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии в 2–33 раза (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования согласуются с ранее проведенными, в которых изучался статус витамина D у пациентов с развившейся послеоперационной гипокаль-

циемией. Прием колекальциферола перед проведением хирургического лечения на области шеи способствует восполнению дефицита или недостаточности 25(ОН)D и, таким образом, может предотвратить развитие транзиторной гипокальциемии. Кроме того, прием витамина D перед операцией способствует улучшению состояния костной ткани, что снижает риск возникновения «синдрома голодных костей» и связанной с ним гипокальциемии [21].

Большинство работ, посвященных риску развития послеоперационной гипокальциемии и ее связи с дефицитом витамина D, проводились в популяции пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Метаанализ Edafe и соавт. показал, что уровень предоперационного 25(ОН)D является предиктором гипокальциемии после тиреоидэктомии [8]. Erbil и соавт. провели сравнительный анализ предоперационного уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в двух группах пациентов с болезнью Грейвса: с гипокальциемией и с нормокальциемией, перенесших тотальную тиреоидэктомию.



Рисунок 2. ОР (95% ДИ) развития гипокальциемии на 1–3 сутки после ПТЭ в зависимости от предоперационного приема колекальциферола.

Предоперационный уровень 25(OH)D в сыворотке был статистически значимо ниже в группе пациентов с гипокальциемией (9,7 против 13,2 нг/мл, $p=0,010$, U-тест) [9].

Исследования, посвященные проблеме развития гипокальциемии после ПТЭ, лимитированы. У наших пациентов, принимавших колекальциферол, статистически значимо реже наблюдалась послеоперационная гипокальциемия по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат. Результаты трех различных исследований сходны с нашими данными и подтверждают протективную роль нормальной концентрации 25(OH)D [7, 21, 22]. Исследование, проведенное Acharya и соавт., показало, что насыщение витамином D является значимым фактором, влияющим на симптомы гипокальциемии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой ассоциации между насыщением витамином D и развитием гипокальциемии (ОШ=4,9 [95% ДИ: 1,8–13,7]) [7]. В исследовании Unsal и соавт. было обнаружено, что развитие транзиторной гипокальциемии статистически значимо чаще наблюдается у пациентов с предоперационным дефицитом и недостаточностью витамина D [22]. Это указывает на то, что дефицит витамина D является независимым фактором риска для развития транзиторной гипокальциемии после ПТЭ. Кроме того, в проспективном исследовании, проведенном Salman и соавт., была рассмотрена роль витамина D в профилактике «синдрома голодных костей» после успешной ПТЭ по поводу ПГПТ. Исходный уровень 25(OH)D в сыворотке пациентов с «синдромом голодных костей» был значительно ниже, чем у пациентов без данного синдрома (11,0 против 17,3 нг/мл) [21]. Эти результаты подтверждают значимость витамина D в поддержании нормального метаболизма костной ткани после ПТЭ. В то же время Press и соавт. не выявили различий в частоте симптомов гипокальциемии и потребности в кальции после операции у пациентов с различным предоперационным уровнем витамина D. Анализ показал, что уровень витамина D у пациентов с очень низкими (<20 нг/мл), низкими (от 21 до 30 нг/мл), нормальными (>30 нг/мл) и низкими значениями с добавлением витамина D (исходно <25 нг/мл, после терапии колекальциферолом >40 нг/мл) не оказывал значимого влияния на наличие симптомов гипокальциемии и потребность в кальции после ПТЭ [23].

Несмотря на противоречивые результаты, большинство исследований свидетельствуют, что у пациентов с нормальным уровнем витамина D шансы развития гипокальциемии после ПТЭ ниже, что согласуется с данными нашей работы. Таким образом, мы считаем, что крайне важно проводить предоперационное насыщение колекальциферолом пациентам в активной стадии ПГПТ. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D на дооперационном этапе показано пациентам с сывороточным кальцием не более 3 ммоль/л (<12 мг/дл). Эта рекомендация основана на имеющихся данных по безопасности приема колекальциферола именно среди лиц с мягкой гиперкальциемией. По результатам метаанализа 10 наблюдательных исследований ($n=340$), использование данного препарата в насыщающих дозировках (до 100 000 МЕ в неделю) на этапе предоперационной подготовки сопровождалось снижением уровня иПТГ, достоверным увеличением 25(OH)D и сохранением исходных показателей сывороточного

кальция и суточной кальциурии в большинстве случаев. В 2,2% случаев было зарегистрировано нарастание гиперкальциемии, повлекшее за собой отмену препаратов. В данный метаанализ вошли исследования с бессимптомным течением ПГПТ со средним уровнем гиперкальциемии 2,7–2,8 ммоль/л. Пациентам с ПГПТ и уровнем кальция >3 ммоль/л (>12 мг/дл) не рекомендуется восполнение сопутствующего дефицита (недостаточности) витамина D до проведения ПТЭ в виду отсутствия данных о безопасности назначения препарата. Тем не менее в случае наличия умеренной или выраженной гиперкальциемии в качестве первого терапевтического агента можно было бы порекомендовать назначить кальцийснижающую терапию (кальцимиметиками или антирезорбтивными препаратами в зависимости от показаний) и далее, по достижению кальциемии менее 3 ммоль/л, провести насыщение витамином D. Более того, пациенты со значимым повышением уровня кальция в сыворотке крови, как правило, характеризуются более выраженными изменениями со стороны костной ткани и более высокими значениями иПТГ. Рандомизированное двойное слепое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности назначения колекальциферола в дозе 2800 МЕ в сутки в течение 6 месяцев до и после операции, продемонстрировало значимое снижение уровня исходного иПТГ с достижением оптимальных значений 25(OH)D, при этом показатели кальциемии и суточной кальциурии сохранялись без изменений. Также терапия колекальциферолом по сравнению с плацебо была ассоциирована с увеличением МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,5% ($p=0,01$) и снижением маркера костной резорбции бета-кросслапса на 22% ($p<0,005$) [24]. Таким образом, приведенные исследования демонстрируют необходимость поддержания нормального уровня витамина D у пациентов с ПГПТ в предоперационном периоде с целью снижения риска гипокальциемии после ПТЭ.

Ограничения исследования

В связи с тем, что исследуемые группы относятся к разным историческим промежуткам времени, в исследовании присутствует историческое смещение, в частности по уровню ЩФ. В группе, относящейся к более раннему периоду, уровень ЩФ был статистически значимо выше ($p<0,001$, U-тест).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием колекальциферола от 2 недель до 2 месяцев перед проведением ПТЭ снижает риск развития послеоперационной гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в диапазоне от 2 до 33 раз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Елфимова А.Р. — получение и анализ данных, интерпретация результатов, создание иллюстративного материала, написание статьи; Еремкина А.К. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Реброва О.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Ковалева Е.В. — интерпретация результатов, редактирование текста статьи;

Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенных 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism // *J Clin Pathol*. England, 2015. Vol. 68, №10. P. 771–787. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203186>
- Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации. [Electronic resource]. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema/88_4
- Eremkina A, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism // *Endocr Connect*. 2020. Vol. 9, №10. P. 1019–1027. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0380>
- Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship // *Endocrine*. United States, 2017. Vol. 55, №1. P. 3–5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1>
- Rao DS, et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. United States, 2004. Vol. 89, №11. P. 5415–5422. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0028>
- Witteveen JE, et al. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature // *Eur J Endocrinol*. England, 2013. Vol. 168, №3. P. R45–53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
- Acharya R. et al. Vitamin D repletion in primary hyperparathyroid patients undergoing parathyroidectomy leads to reduced symptomatic hypocalcaemia and reduced length of stay: a retrospective cohort study // *Ann R Coll Surg Engl*. England, 2022. Vol. 104, № 1. P. 41–47. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2021.0078>
- Edafe O, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia // *Br J Surg*. England, 2014. Vol. 101, №4. P. 307–320. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
- Erbil Y, et al. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy // *Am J Surg*. United States, 2011. Vol. 201, №5. P. 685–691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.04.030>
- Lorente-Poch L. et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy // *Gland Surg*. China (Republic: 1949-), 2015. Vol. 4, № 1. P. 82–90. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04>
- Bilezikian JP, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research // *J Bone Miner Res*. United States, 2011. Vol. 26, № 10. P. 2317–2337. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.483>
- Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism // *Acta Med Litu*. 2018. Vol. 25, № 1. P. 45–51. doi: <https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3703>
- Kidwai SM, et al. Risk stratification for outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications // *Am J Otolaryngol*. United States, 2017. Vol. 38, № 1. P. 26–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.09.006>
- Pludowski P. et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J Steroid Biochem Mol Biol*. England, 2018. Vol. 175. P. 125–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases // *Med J Malaysia*. Malaysia, 2007. Vol. 62, № 5. P. 394–397. PMID: 18705474
- Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care // *Can Fam Physician*. Canada, 2012. Vol. 58, № 2. P. 158–162. PMID: 22439169
- Остеопороз. Клинические рекомендации. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4
- Nelson HD, et al. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD), 2010. PMID: 20722176
- Bonnick S. Bone Densitometry in Clinical Practice. 2004. 411 p.
- WHO Scientific Group Technical Report. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. [Electronic resource]. 2007. URL: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
- Salman MA, et al. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study // *Scand J Surg*. England, 2021. Vol. 110, № 3. P. 329–334. doi: <https://doi.org/10.1177/1457496920962601>
- Unsal LO, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 9895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66889-8>
- Press D. et al. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism // *Surgery*. United States, 2011. Vol. 150, № 6. P. 1061–1068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.018>
- Rolighed L. et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab*. United States, 2014. Vol. 99, № 3. P. 1072–1080. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978>

Рукопись получена: 05.07.2023. Одобрена к публикации: 19.10.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор [Olga Yu. Rebrova, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; SPIN-код: 7360-3254; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Ковалева Елена Владимировна [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: kovaleva.elena@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Реброва О.Ю., Ковалева Е.В., Мокрышева Н.Г. Ассоциация предоперационной терапии колекальциферолом и гипокальциемии после паратиреоидэктомии у больных с первичным гиперпаратиреозом // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 38-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13324>

TO CITE THIS ARTICLE:

Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu, Kovaleva EV, Mokrysheva NG. Association between preoperative cholecalciferol therapy and hypocalcemia after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):38-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13324>



СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМЫ

© Т.М. Черных¹, Д.А. Малюгин^{1*}, М.В. Хачатуров², А.А. Шефер¹, В.И. Золоедов¹

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Инсулинома является наиболее часто встречающейся гормонально активной нейроэндокринной опухолью (НЭО) поджелудочной железы. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости НЭО, в частности инсулиномой.

ЦЕЛЬ. Обобщение и анализ текущих данных о различных подходах к лечению инсулиномы. Наш обзор включает комплексную оценку достоинств и недостатков доступных на сегодняшний день методов лечения инсулиномы в сравнении с опытом прошлых лет, а также обзор перспективных методов, не получивших на данный момент широкого распространения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ литературы из таких баз данных как: научная электронная библиотека elibrary.ru, Pubmed, Google Scholar, MedLine, Scopus и Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее часто для лечения инсулиномы применяется хирургическое лечение. Для пациентов с высоким операционным риском могут применяться альтернативные методы, такие как абляция алкоголем, радиочастотная абляция, эмболизация опухоли. Медикаментозное лечение включает применение аналогов соматостатина, диазоксид. В литературе описывается потенциальная польза от применения бета-адреноблокаторов, фенитоина, глюкагона, однако в клинических исследованиях указанные препараты не продемонстрировали значимого эффекта. Для лечения злокачественной и метастатически распространенной инсулиномы применяется таргетная терапия (прежде всего эверолимус), химиотерапия, а также эмболизация (в том числе химиоэмболизация, радиоэмболизация), радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция и криоабляция, ультразвуковая абляция (HIFU), лазерная абляция, брахитерапия, необратимая электропорация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучение новых препаратов остается важной задачей ученых, среди них наиболее перспективными являются новые поколения аналогов соматостатина, таргетные и химиотерапевтические препараты. Инсулинома — редкая НЭО, что обуславливает трудности для проведения рандомизированных контролируемых испытаний и проспективных исследований. Именно поэтому практикующим врачам и ученым необходимо поддерживать тесный контакт и учитывать опыт лечения каждого пациента, что поможет в будущем разрабатывать эффективные лечебные алгоритмы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинома; хирургическое лечение; медикаментозное лечение; таргетная терапия.

CURRENT VIEWS ON THE TREATMENT OF INSULINOMA

© Tatyana M. Chernykh¹, Dmitriy A. Malyugin^{1*}, Mikhail V. Khachaturov², Anastasia A. Shefer¹, Vladimir I. Zolodov¹

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

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

RELEVANCE: Insulinoma is the most common hormonally active neuroendocrine tumor (NET) of the pancreas. In recent years, there has been a trend towards an increase in the incidence of NET especially insulinoma.

AIM: Summarizing and analyzing current data on various approaches to the treatment of insulinoma. Our review includes a comprehensive assessment of the advantages and disadvantages of currently available insulinoma treatment methods in comparison with past experience, as well as a review of promising methods that are not currently widely used.

MATERIALS AND METHODS: Analysis of literature from such databases as scientific electronic library elibrary.ru, Pubmed, Google Scholar, MedLine, Scopus and Web of Science.

RESULTS: The most common treatment for insulinoma is surgery. For patients with high operative risk, alternative methods such as alcohol ablation, radiofrequency ablation, and tumor embolization may be used. Medications include the use of somatostatin analogues, diazoxide. The literature describes the potential benefit of the use of beta-blockers, phenytoin, glucagon, however, in clinical trials, these drugs have not demonstrated a significant effect. For the treatment of malignant and metastatically advanced insulinoma, targeted therapy (primarily Everolimus), chemotherapy, as well as embolization (including chemoembolization, radioembolization), radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation and cryoablation, ultrasound ablation (HIFU), laser ablation, brachytherapy, irreversible electroporation are used.

CONCLUSION: The study of new drugs is an important task for scientists, among medications the most promising are new generations of somatostatin analogues, targeted drugs and chemotherapy drugs. The rare frequency of insulinoma makes it difficult to conduct randomized controlled trials and prospective studies. That is why physicians and scientists need to



maintain close contacts with each other and take into account the experience of treating each patient with such disease, which will help develop effective treatment algorithms in the future.

KEYWORDS: *insulinoma; surgery; drug treatment; targeted therapy.*

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются гетерогенной группой новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Наиболее часто НЭО локализуются в желудочно-кишечном тракте (66%) [1]. НЭО относятся к редким видам опухолей и не всегда сопровождаются возникновением клинической симптоматики, вследствие чего сведения об их эпидемиологии весьма ограничены. Согласно данным Национального онкологического института США, в 2004 г. показатель вновь выявленных нейроэндокринных неоплазий составил 5,25 на 100 000 населения, заметно увеличившись по сравнению с 1973 г. (1 на 100 000 населения), а распространенность нейроэндокринных неоплазий составила 35 на 100 000 населения [2].

Особый интерес представляют функционально активные НЭО, поскольку гиперпродукция гормонов может приводить к выраженным симптомам, значительно ухудшающим состояние пациента.

Инсулинома является наиболее распространенной НЭО поджелудочной железы (ПЖ) [3]. Согласно данным эпидемиологического исследования, среди 229 пациентов с НЭО ПЖ выявлено 48 пациентов с функционально активными НЭО, среди которых доля пациентов с инсулиномой составила 56,3%, с гастриномой — 25%, с глюкагономой — 4,2%, с другими НЭО — 14,9% [4].

Инсулинома — это тип функциональной НЭО, проявляющийся гипогликемией, вызванной неадекватно высокой секрецией инсулина. Заболеваемость инсулиномой составляет 1–4 случая на миллион человек в год [5]. Наиболее часто инсулинома представляет собой оди-

ночную доброкачественную опухоль, однако в 5,8% случаев инсулинома является злокачественной, а в 6–7,6% ассоциирована с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) [6, 7].

Основным клиническим симптомом инсулиномы является гипогликемия натощак, встречающаяся у 73% пациентов. Около 20% пациентов отмечают симптомы гипогликемии как натощак, так и после приема пищи. Более того, в последние годы выявлена тенденция к увеличению числа пациентов, единственной жалобой которых является постпрандиальная гипогликемия. У большинства пациентов отмечается увеличение массы тела [7].

Проявления гипогликемии вариабельны. Они могут включать: чувство голода, симптомы активации симпатoadrenalовой системы, в т.ч. сердцебиение, дрожь, потоотделение, приступы паники, а также нейрогликопенические симптомы, такие как нечеткость зрения, спутанность сознания, судороги, изменение поведения, амнезия гипогликемического эпизода [8]. Совокупность симптомов инсулиномы относится к понятию «триада Уиппла» — симптомы гипогликемии, подтвержденная низкая концентрация глюкозы в крови, улучшение самочувствия при приеме продуктов, содержащих глюкозу. Клинические проявления инсулиномы представлены на рис. 1.

Целью нашего исследования является обобщение и анализ текущих данных о различных подходах к лечению инсулиномы. Обзор включает комплексную информацию о доступных на сегодняшний день методах лечения (как хирургических, так и нехирургических) данного вида НЭО в сравнении с опытом прошлых лет, а также о перспективных методах лечения, пока не получивших широкого распространения.

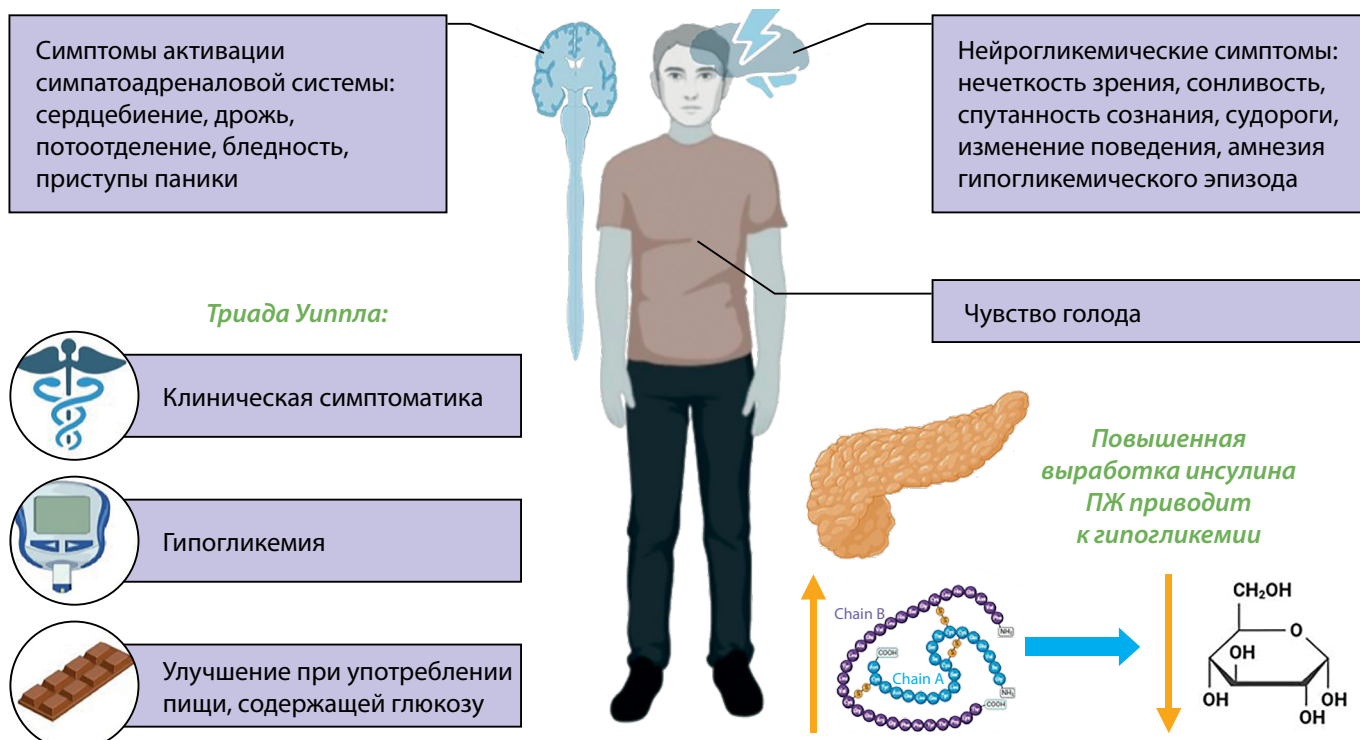


Рисунок 1. Клинические проявления инсулиномы. ПЖ — поджелудочная железа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием ключевых слов «insulinoma», «treatment», «surgical treatment», «drug treatment», «target therapy» и их аналогов на русском языке нами выбрана и проанализирована литература из таких баз данных, как: научная электронная библиотека elibrary.ru, Pubmed, Google Scholar, MedLine, Scopus и Web of Science. Статьи выбирались на основании значимости для понимания текущего состояния проблемы лечения инсулиномы в сравнении с опытом прошлых лет, а также перспектив в лечении данного вида НЭО. Изучены аннотации и полнотекстовые версии публикаций. Для анализа отобрано 60 статей за период с 1973 по 2022 годы, среди которых 26 статей — за последние пять лет (2017–2022 гг.).

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения инсулиномы используется в первую очередь оперативное лечение, после которого в большинстве случаев отмечается выздоровление и отсутствие рецидивов.

При доброкачественных инсулиномах рекомендуется хирургическое лечение, независимо от локализации опухоли. Выбор процедуры (лапароскопическая или открытая операция) зависит прежде всего от размеров и локализации опухоли. Лапароскопическая резекция может быть осуществлена для небольших инсулином (размерами до 2 см на момент постановки диагноза); инсулином, расположенных в теле или хвосте ПЖ [9]; при близости опухоли к протоку ПЖ предпочтительной тактикой является открытое вмешательство [10].

Следует отметить, что частота образования послеоперационных свищей ПЖ составляет в среднем около 21% и не отличается при лапароскопическом вмешательстве и открытом, при этом лапароскопическая операция имеет в качестве преимущества более короткое послеоперационное пребывание пациента в стационаре (по данным R. Naples и соавт.: 4 дня против 7 дней) [11].

Тип оперативного вмешательства также определяется рядом особенностей, прежде всего — биологической агрессивностью опухоли и ее локализацией. Частичная резекция (резекция головки ПЖ, дистальная резекция с сохранением селезенки) показана в случае, если опухоль прилежит к протоку ПЖ. При высокодифференцированных инсулиномах G1 и G2 операцией выбора является энуклеация («вылушивание» опухоли) [12]. Выполнение энуклеации или частичной резекции обеспечивает максимальное сохранение паренхимы ПЖ, что снижает риск экзокринной и эндокринной недостаточности [10]. Радикальную резекцию (например, резекция хвоста и тела ПЖ различного объема, в том числе с удалением селезенки) следует рассматривать для пациентов, у которых поражение не одиночное, плохо капсулированное, более 4 см в диаметре и затрагивает главный панкреатический проток или находится рядом с ним [10].

При резектабельной злокачественной инсулиноме возможны различные варианты оперативного лечения, в т.ч.: удаление первичной опухоли с регионарной лимфодиссекцией, циторедуктивные операции, комбинированные и сочетанные операции, резекция или трансплантация печени при печеночных метастазах [1, 10].

Особую категорию пациентов составляют беременные женщины. У данного контингента инсулинома наиболее часто диагностируется в первом триместре беременности, при этом оперативное вмешательство рекомендуется выполнять во втором триместре либо после родов [13].

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

К альтернативным методам лечения инсулиномы можно отнести алкогольную абляцию под контролем эндоскопического УЗИ, радиочастотную абляцию, эмболизацию опухоли. Такие методы лечения могут быть предложены в качестве альтернативы пациентам, отказывающимся от операции, пожилым людям, пациентам с плохим общим состоянием, пациентам с множественными абдоминальными операциями в анамнезе и тем, у кого повышен риск периоперационных осложнений по другим причинам.

В 2006 г. опубликованы результаты лечения с помощью абляции этанолом [14]. Пациентка, 78 лет, находилась в тяжелом состоянии, в связи с чем принято решение отказаться от оперативного вмешательства. В качестве альтернативы выбрана деструкция этанолом — в опухоль введено в общей сложности 8 мл 95-процентного этанола. Авторы заявили о достижении стойкой клинической и биохимической ремиссии и пришли к выводу, что этот метод может быть использован у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению. Согласно недавним данным, показатель клинического успеха при абляции этанолом НЭО ПЖ составил 87,9% (95% ДИ: 66,2–96,4%), а послеоперационные осложнения возникли у 21,2% испытуемых [15]. Однако в представленном исследовании большинство опухолей ПЖ были гормонально неактивными. W. Paik и соавт. рассмотрели эффективность и безопасность абляции этанолом НЭО. В данном исследовании доля пациентов с инсулиномой составила 3 из 8 пациентов. Из 8 пациентов не удалось достичь ремиссии у двух пациентов — с солидной псевдопапиллярной опухолью ПЖ и с функционально неактивной НЭО, причем у последнего после абляции развился острый панкреатит. У троих пациентов с инсулиномой достигнута ремиссия, у одного из них наблюдалась абдоминальная боль после вмешательства [16].

В 2018 г. S. Qin и соавт. предложили использовать абляцию лауромакраголом (препарат повреждает эндотелий, вызывая коагуляционный некроз, что приводит к склерозированию сосудов) под контролем УЗИ как метод, сопровождающийся меньшим риском возникновения побочных эффектов по сравнению с оперативным вмешательством и абляцией этанолом. Абляция лауромакраголом под УЗИ-контролем выполнена у 7 пациентов, при этом у всех после процедуры отмечалось улучшение самочувствия и биохимическая ремиссия, побочные эффекты отсутствовали [17].

Радиочастотная абляция (РЧА) является еще одним методом, который применяется для лечения опухолей ПЖ, в частности нейроэндокринных. Согласно данным метаанализа S. Feghachi и соавт., эффективность РЧА при местно-распространенном раке ПЖ сопоставима с результатами оперативного вмешательства с последующей химиотерапией [18]. Лечение инсулиномы с помощью

РЧА сопровождается регрессом клинической симптоматики и размеров опухоли [19, 20]. При проведении РЧА также могут возникать побочные эффекты, например, в описании клинического случая М. Kluz и соавт. у пациента при РЧА инсулиномы возник панкреонекроз, однако впоследствии пациент был успешно вылечен [20].

Другой нехирургической альтернативой может быть эмболизация опухоли. В 2008 г. G. Rott и соавт. сообщили об успешно выполненной эмболизации инсулиномы у 84-летней пациентки. Эмболизация выполнена 2 мл связанным с желатином трисакриловых частиц диаметром 300–500 мкм, разведенных 5 мл контрастного вещества и 10 мл физиологического раствора. В послеоперационном периоде отмечались абдоминальные боли, панкреатит и сахарный диабет, однако все они имели транзиторный характер и впоследствии регрессировали. В течение года наблюдалась клиническая и биохимическая ремиссия без отсроченных осложнений [21]. Селективная эмболизация может быть использована как отдельно, так и в сочетании с внутриартериальной химиотерапией [10].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Одним из важнейших мероприятий лечения инсулиномы является рекомендация для пациента частых дробных приемов пищи с целью предотвращения приступов гипогликемии [22].

Медикаментозное лечение аналогами соматостатина рекомендуется использовать в предоперационном периоде, а также у пациентов, которые не могут быть вылечены хирургическим путем: например, с диффузным заболеванием β -клеток, множественными инсулиномами, нерезектабельной злокачественной инсулиномой; у больных с противопоказаниями к операции и у пациентов, отказывающихся от оперативного вмешательства.

У значительной части пациентов с НЭО гиперсекреция гормонов представляет собой серьезную клиническую проблему. Аналоги соматостатина, которые связываются с соответствующими рецепторами, экспрессируемыми на нейроэндокринных опухолевых клетках, успешно используются для лечения НЭО, поскольку снижают секрецию инсулина и других биологически активных веществ, а также оказывают антипролиферативные/противоопухолевые эффекты [23].

Октреотид ингибирует секрецию гормонов посредством активации подтипов 2 и 5 соматостатиновых рецепторов [24]. Наиболее распространенными побочными эффектами при использовании октреотида являются абдоминальные боли, метеоризм, а также отсроченные осложнения, к которым относятся мальабсорбция и желчнокаменная болезнь [25–27].

Терапию рекомендуется начинать с октреотида короткого действия в дозе 100 мкг 3 раза в день [1], в качестве стартовой терапии возможно использование октреотида длительного действия в дозе по 20–30 мг каждые 4 недели [28]. Начало терапии октреотидом короткого действия может быть использовано для оценки системной переносимости, особенно побочных эффектов со стороны ЖКТ. При необходимости возможно увеличение дозы октреотида до 40–60 мг 1 раз в 28 дней или уменьшение интервалов между введениями аналогов соматостатина

до 1 раза в 14–21 день. Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 120 мг подкожно каждые 4 недели, при прогрессировании возможно уменьшение интервала между введениями до 2–3 недель или увеличение дозы до 180 мг. Данное лечение проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания дозу аналогов соматостатина необходимо увеличить либо сократить интервалы между введениями, второй компонент комбинированной терапии (таргетный препарат, цитостатик, интерферон- α) следует отменить и заменить на другое лечение. После завершения курса комбинированного лекарственного лечения аналоги соматостатина назначаются в качестве поддерживающей терапии на длительный срок [29].

Несмотря на снижение уровня инсулина, ингибирование аналогами соматостатина контринсулярных гормонов (глюкагон и СТГ) может привести к усугублению гипогликемии. Для контроля приступов гипогликемии, особенно для пациентов со злокачественной инсулиномой, может быть полезен непрерывный мониторинг уровня глюкозы в интерстиции [10].

Медикаментозное лечение может осуществляться не только аналогами соматостатина, но и другими препаратами. В частности, с помощью диазоксид в дозе 50–300 мг/сут [22], антигипогликемическое действие которого обусловлено открытием калиевых каналов β -клеток ПЖ, что приводит к снижению секреции инсулина [30–33]. Прием диазоксид следует прекратить как минимум за неделю до хирургического вмешательства из-за риска интраоперационной гипотензии [34, 30]. Поскольку диазоксид вызывает задержку натрия, при его приеме могут отмечаться такие побочные эффекты, как периферические отеки, застойная сердечная недостаточность, а также артериальная гипотензия, нарушение функции почек, увеличение массы тела и гипертрихоз [35]. При необходимости применения высоких доз добавление тиазидных диуретиков (например, гидрохлоротиазида) может предотвращать отеки, но следует помнить, что это также усиливает гипергликемический эффект диазоксид и может привести к гипокалиемии [36].

В 2022 г. Gilliaux Q. и соавт. сообщили о клиническом случае перевода пациента с предоперационной терапии диазоксидом на терапию ланреотидом из-за серьезных побочных эффектов — одышки и персистирующей гипогликемии. При этом лечение ланреотидом оказалось высокоэффективным и не сопровождалось возникновением значимых побочных эффектов, что значительно улучшило качество жизни пациента [37].

В исследовании 1997 г. при оценке эффективности диазоксид для коррекции гипогликемии сообщалось, что у 59% пациентов симптомы полностью отсутствовали, а у 38% проявлялись крайне редко, при этом побочные эффекты развивались у 47% больных [30]. В 2019 году также проведено исследование по оценке эффективности и переносимости диазоксид. Препарат продемонстрировал эффективность у 9 пациентов из 20, оказался неэффективен также у 9 пациентов (у двоих эффективность оценить не удалось). Побочные эффекты зарегистрированы у 13 пациентов, 11 из которых потребовалось прекращение лечения диазоксидом в связи с тяжелой тромбоцитопенией либо значительной задержкой жидкости [38]. Таким образом, результаты этих двух исследований демонстрируют,

что приблизительно у половины больных диазоксид эффективен, а у другой половины требуется прекращение терапии в связи с непереносимостью. Что касается аналогов соматостатина, их эффективность, по разным данным, составляет от 35 до 50% [34, 39], а в одном исследовании с участием 21 пациента препарат был эффективен у 67% обследованных [40]. Разнородность данных, а также малое число пациентов обуславливают отсутствие четкой позиции по вопросу выбора медикаментозной терапии между диазоксидом и аналогами соматостатина, поэтому подход в данном вопросе должен быть строго индивидуальным.

Следует обратить особое внимание на аналог соматостатина второго поколения — пасиреотид. Данный препарат обладает большим сродством к рецепторам соматостатина 1, 2, 3 и 5 типов, чем препараты первого поколения (октреотид и ланреотид), и может быть эффективен при лечении злокачественной инсулиномы [41]. Oziel-Taieb S. и соавт. (2022 г.) сообщили о регрессе симптоматики инсулиномы при применении пасиреотида. В данном клиническом случае пациент имел злокачественную метастатическую инсулиному с рефрактерной гипогликемией, а лечение октреотидом, ланреотидом и диазоксидом не приводило к заметному улучшению состояния [42].

Что касается беременных пациенток, использование медикаментозной терапии необходимо проводить в случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. В качестве препарата первой линии рекомендуется использование диазоксида. В качестве препаратов второй линии, а также при злокачественных инсулиномах используются аналоги соматостатина — в первую очередь октреотид. При злокачественных инсулиномах возможно также применение эверолимуса [13].

Другие лекарственные средства, ингибирующие биосинтез или высвобождение инсулина, также рассматриваются в литературе как потенциальные способы терапии инсулиномы, однако не используются широко в настоящее время и могут быть предложены как альтернативные способы для пациентов с индивидуальной непереносимостью препаратов первой линии.

Антагонисты β -адренорецепторов подавляют секрецию инсулина, следовательно, могут быть полезны при лечении органического гиперинсулинизма. Применение пропранолола было связано со снижением уровня инсулина в плазме и купированием приступов гипогликемии у пациентов с доброкачественной или злокачественной инсулиномой. Однако этот препарат также может маскировать адренергические симптомы гипогликемии и ингибировать мышечный гликогенолиз, что обуславливает риск ухудшения клинической симптоматики. При необходимости приема препарата следует проявлять особую осторожность и тщательно контролировать состояние больного [36]. В прошлом веке сообщалось об эффективности пропранолола у больных с инсулиномой, однако в последние годы этот вопрос активно не изучается в связи с эффективностью у большей части пациентов аналогов соматостатина или диазоксида [43].

Противосудорожный препарат фенитоин ингибирует высвобождение инсулина *in vitro* из β -клеток. Однако клинически значимый гипергликемический эффект фенитоина отмечается не более чем у одной трети пациентов с инсулиномой. Кроме того, фиксируется высокая частота возникновения побочных эффектов [36].

Применение глюкокортикоидов, усиливающих глюконеогенез и вызывающих инсулинорезистентность, может помочь стабилизировать уровень глюкозы в крови. Рекомендуемая доза преднизолона обычно подбирается индивидуально [36].

Глюкагон может помочь повысить концентрацию глюкозы в крови, но одновременно он способен напрямую стимулировать высвобождение инсулина, что крайне нежелательно [36].

Для лечения злокачественных инсулином возможно применение глюкокортикоидов и таргетной терапии [1]. Что касается последней, для лечения инсулином проведены исследования следующих групп препаратов: ингибиторы киназы mTOR, ингибиторы тирозинкиназы и мультикиназные ингибиторы. Наибольшую эффективность продемонстрировал ингибитор киназы mTOR — эверолимус. У пациентов с неоперабельными или злокачественными инсулиномами эверолимус в дозе 10 мг/сут может нормализовать уровень глюкозы. Ингибиторы mTOR также обладают способностью снижать секрецию инсулина и повышать резистентность к инсулину. Другие таргетные препараты обладают значительно меньшей способностью снижать секрецию инсулина и уменьшать симптомы гипогликемии, демонстрируя на данный момент значительно более скромные результаты [22, 36]. 5-азациитидин может быть эффективен для лечения злокачественной инсулиномы. Препарат стимулирует аутофагию клеток инсулиномы в условиях оксидативного стресса, индуцированного перекисью водорода [44]. Однако исследование данного препарата проведено на клеточных линиях инсулиномы, а не на пациентах, поэтому судить о его реальной эффективности пока преждевременно.

Медикаментозные методы лечения инсулиномы представлены на рисунке 2.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ, В ТОМ ЧИСЛЕ МЕТАСТАТИЧЕСКИ-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ИНСУЛИНОМ

Пациентам, у которых заболевание прогрессирует несмотря на прием аналогов соматостатина и объем опухоли, можно уменьшить методом циторедукции, может быть рекомендовано лечение молекулярно-таргетными препаратами: ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и др.) и ингибиторами mTOR (эверолимус и др.) [1]. Для пациентов с выраженной симптоматикой из-за большого размера опухоли или с быстро растущими метастазами в качестве начального лечения используется химиотерапия вместе с аналогом соматостатина. В зависимости от степени дифференцировки опухоли применяют разные схемы терапии [1]. При инсулиноме значимым эффектом может обладать сочетание эверолимуса с октреотидом или сунитиниба с октреотидом. В качестве химиотерапии при злокачественных инсулиномах может быть использовано совместное введение стрептозоцина и доксорубицина и/или 5-фторурацила, что уменьшает степень выраженности симптомов у 60–70% пациентов [45]. Многообещающей является также схема FOLFOX, включающая сочетание 5-фторурацила с оксалиплатином. В исследовании, проведенном на 115 пациентах, лучшие показатели выживаемости без прогрессирования, а также наиболее яркий регресс клинической симптоматики отмечались у больных с инсулиномой [46].

Препараты	Октреотид, ланреотид	Диазоксид
Механизм действия	Активация соматостатиновых рецепторов (аналоги соматостатина)	Открытие калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы
Дозировка	Октреотид: 100 мкг 3 раза в день (короткого действия), 20–30 мг каждые 4 недели (длительного действия), ланреотид: 120 мг подкожно каждые 4 недели	50–300 мг в сутки. Прекращение приема за неделю до оперативного вмешательства
Побочные эффекты	Абдоминальные боли, метеоризм, синдром мальабсорбции, желчнокаменная болезнь	Отеки, сердечная недостаточность, гипотензия, почечная недостаточность, увеличение массы тела, гипертрихоз

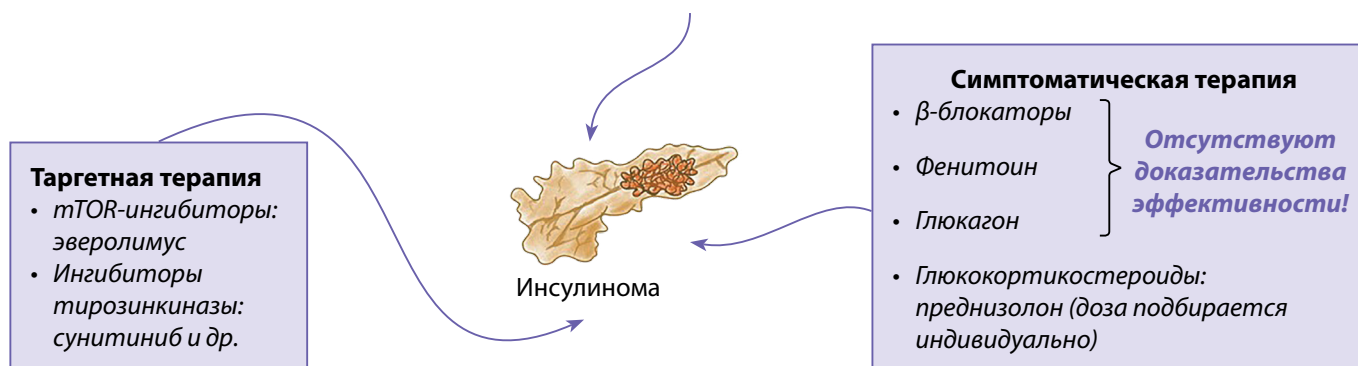


Рисунок 2. Медикаментозные методы лечения инсулиномы.

Для лечения метастатического заболевания печени при отсутствии диффузного процесса, нарушения функции печени или внепеченочных метастазов (например, легочных, канцероматоза брюшины) применяется хирургический метод, который направлен преимущественно на облегчение симптомов, связанных с гиперсекрецией гормонов [47, 48]. Также для лечения первичной опухоли и метастазов в печени при злокачественной инсулиноме могут быть использованы такие методы, как эмболизация (в том числе химиоэмболизация или радиоэмболизация), радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция и криоабляция, ультразвуковая абляция (HIFU), лазерная абляция, брахитерапия, необратимая электропорация [36].

Эмболизация печеночных артерий применяется в качестве паллиативной техники как альтернативная методика лекарственной терапии для симптоматических пациентов с нерезектабельными метастазами НЭО в печень [1]. Эмболизация выполняется путем инфузии эмболизирующих агентов (поливиниловый спирт или гель-пена) в печеночную артерию через ангиографический катетер [49], а также химиопрепаратов (применяются отдельно или совместно с другими методами эмболизации), вводимыми через печеночную артерию [50]. Эмболизацию можно выполнить радиоактивными изотопами (например, иттрий-90) [51], которые помечаются стеклянными или полимерными микросферами и избирательно доставляются к опухоли через печеночную артерию. В исследовании Kennedy и соавт. (2008) у 148 пациентов с нерезектабельными метастазами в печень применена радиоэмболизация, при этом у 64% наблюдался объективный ответ [52]. В систематическом обзоре при сравнении показаны одинако-

вые клиническая эффективность и безопасность эмболизации тремя разными методами (трансартериальная эмболизация, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная радиоэмболизация) у пациентов с нейроэндокринными метастазами в печень. Частота ответа, измеряемая снижением секреции гормонов или рентгенологической регрессией, при эмболизации обычно превышает 50% [53].

Абляцию с использованием радиочастотных и микроволновых волн или криоагента можно использовать в качестве основного метода лечения нейроэндокринных метастазов в печени или как дополнения к хирургическому методу. Данная процедура менее инвазивна, чем резекция печени или эмболизация печеночной артерии. Абляция также может быть особенно полезна для пациентов с рецидивом внутриспеченочного заболевания, у которых хирургические возможности ограничены из-за предшествующей гепатэктомии. В исследовании Mayo и соавт. 66 из 339 пациентов (19%), получавших направленную на печень терапию, подверглись комбинации резекции и абляции при первом хирургическом вмешательстве [54]. Однако абляция применима только к небольшим поражениям (обычно <3 см), и ее долгосрочная эффективность неясна [55].

Трансплантация печени — довольно противоречивый, хотя и перспективный метод лечения печеночных метастазов НЭО. Число пациентов с изолированным метастатическим заболеванием печени, у которых предпринята попытка трансплантации, относительно невелико, а роль данного метода у пациентов с метастатическими НЭО еще не установлена и остается спорной [56]. Тем не менее трансплантация печени может быть использована у пациентов при множественных метастазах

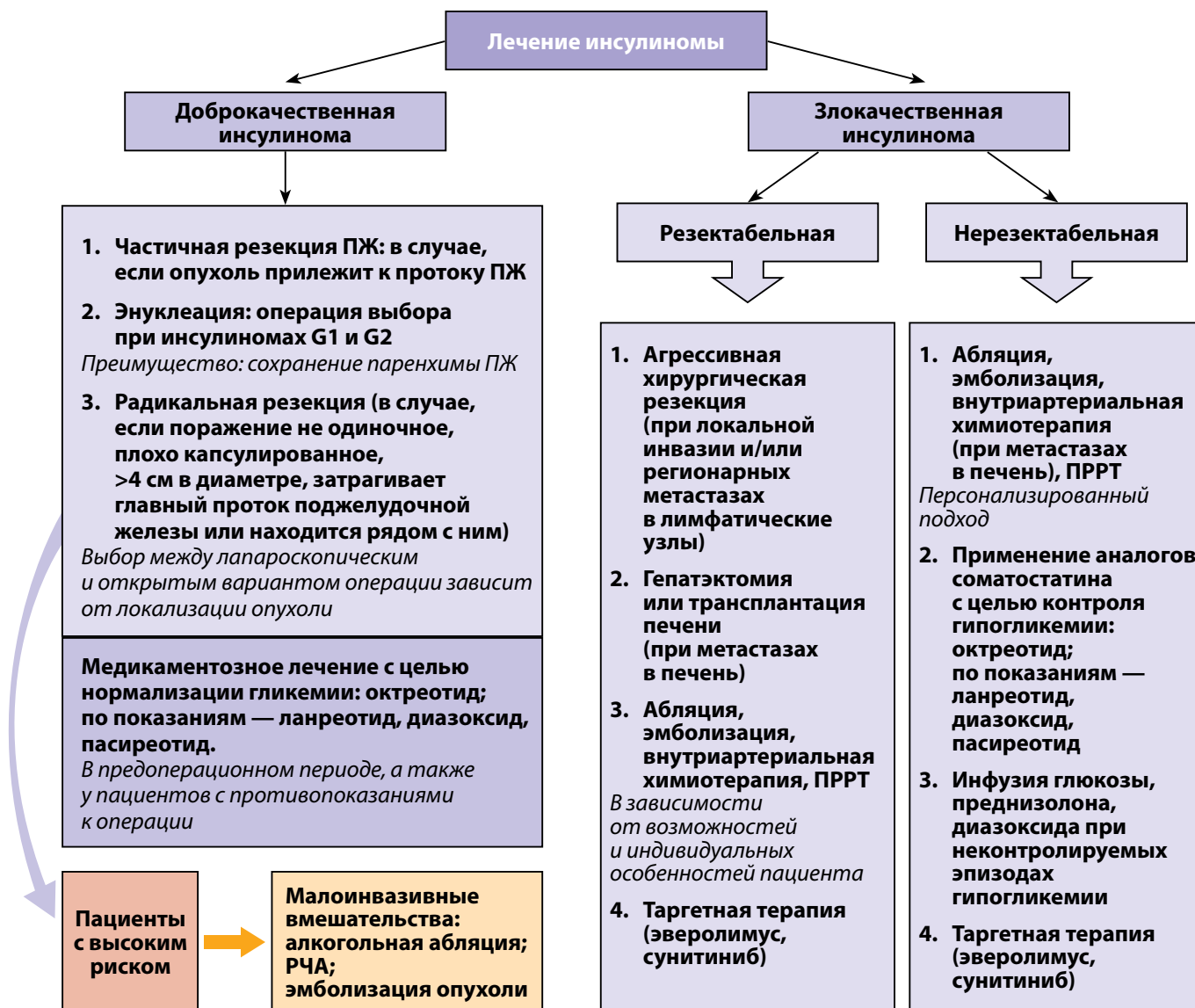


Рисунок 3. Общие принципы лечения инсулиномы.

Условные обозначения: ПЖ — поджелудочная железа; РЧА — радиочастотная абляция; ПРРТ — пептидная рецепторная радионуклидная терапия.

злокачественных НЭО в печени при отсутствии внепеченочных метастазов [57, 58].

Пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является еще одним вариантом лечения прогрессирующих НЭО поджелудочной железы, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы. Для проведения ПРРТ используются радиофармпрепараты, представляющие собой радиоактивные изотопы, связанные с аналогом соматостатина. Аналог соматостатина связывается с соответствующими рецепторами, что приводит к поглощению опухолью радиоактивного вещества. Симптоматические и радиологические ответы отмечены при лечении функциональных НЭО поджелудочной железы, включая инсулиному, с помощью ^{177}Lu -DOTA-TATE [59].

Роль иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек только начинает изучаться у пациентов с высокодифференцированными НЭО. Ранние данные свидетельствуют о том, что антитела к PD-1 обладают минимальной активностью в качестве монотерапии [60].

Обобщенные данные о лечении инсулиномы представлены на рисунке 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы продемонстрировал разнообразие методов лечения инсулиномы, доступных на сегодняшний день. Однако наиболее важным из них остается хирургическое лечение. Выбор лечебной тактики при отсутствии возможности хирургического вмешательства зачастую определяется наличием того или иного оборудования в конкретной медицинской организации. В медикаментозном лечении главная роль отводится аналогам соматостатина и диазоксиду. Изучение новых препаратов остается важной задачей ученых, среди них наиболее перспективными являются новые поколения аналогов соматостатина, таргетные и химиотерапевтические препараты, особенно для лечения злокачественной инсулиномы. Редкая частота данного вида опухоли обуславливает трудности для проведения рандомизированных контролируемых испытаний и проспективных исследований. Именно поэтому практикующим врачам и ученым необходимо поддерживать тесный контакт и учитывать опыт лечения каждого пациента, что поможет в будущем разрабатывать эффективные лечебные алгоритмы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного или потенциального конфликта интересов.

Участие авторов. Черных Т.М., Малюгин Д.А., Хачатуров М.В., Шефер А.А. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Золотодов В.И. — научное консультирование и редактирование. Все авторы внесли весомый вклад в написание рукописи, прочитали и одобрили финальную версию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, Российская ассоциация эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по нейроэндокринным опухолям. — 2022. — URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/neirojendokrijnye_opuholi.pdf [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Association of Endocrinologists. Federal Clinical Guidelines for Neuroendocrine Tumors. 2022. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/neirojendokrijnye_opuholi.pdf (in Russ.)]
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred Years After «Carcinoid»: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20; 26(18):3063–72. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377>
3. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008 Oct; 19(10):1727–33. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn351>
4. Muscogiuri G, Altieri B, Albertelli M, et al. Epidemiology of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a gender perspective. *Endocrine*. 2020; 69(2):441–450. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02331-3>
5. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine*. 2007; 31:238–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-007-0045-4>
6. Service FJ, McMAHON MM, O'Brien PC, et al. Functioning Insulinoma — Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival of Patients: A 60-Year Study. *Mayo Clin Proc*. 1991 Jul; 66(7):711–9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62083-7)
7. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr 1; 94(4):1069–73. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2031>
8. Pratò S, Didonna V, Garletti F, et al. Loss of consciousness in a helicopter pilot as plausible first sign of insulinoma: a case report. *Med Lav*. 2022; 113(1):e2022007. doi: <https://doi.org/10.23749/mdl.v113i1.12037>
9. España-Gómez MN, Velázquez-Fernández D, Bezaury P, et al. Pancreatic insulinoma: a surgical experience. *World J Surg*. 2009; 33(9):1966–1970. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0145-9>
10. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(6):829–837. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
11. Naples R, Thomas JD, Orabi DA, et al. A critical analysis of laparoscopic and open approaches to sporadic pancreatic insulinoma resection in the modern era. *Am J Surg*. 2022; 223(5):912–917. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.10.011>
12. de Carbonnières A, Challine A, Cottreau AS, et al. Surgical management of insulinoma over three decades. *HPB (Oxford)*. 2021; 23(12):1799–1806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.04.013>
13. Dobrindt EM, Mogl M, Goretzki PE, et al. Insulinoma in pregnancy (a case presentation and systematic review of the literature). *Rare Tumors*. 2021; 13:2036361320986647. Published 2021 Feb 7. doi: <https://doi.org/10.1177/2036361320986647>
14. Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, et al. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(7):1059–1062. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.10.034>
15. Zhang L, Tan S, Huang S, et al. The safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided ablation therapy for solid pancreatic tumors: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55(9):1121–1131. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1797870>
16. Paik WH, Seo DW, Dhir V, et al. Safety and Efficacy of EUS-Guided Ethanol Ablation for Treating Small Solid Pancreatic Neoplasm. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan; 95(4):e2538. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002538>
17. Qin S, Liu Y, Ning H, et al. EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2018 May 4; 53(5):616–20. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1402206>
18. Feghachi S, Besselink MG, van Santvoort HC, et al. Radiofrequency ablation for unresectable locally advanced pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2014 Feb; 16(2):119–23. doi: <https://doi.org/10.1111/hpb.12097>
19. Alyusuf EY, Ekhzaimy AA, Rivera JA. Radiofrequency Ablation as a Primary Therapy for Benign Functioning Insulinoma. *AACE Clin Case Rep*. 2020; 7(2):153–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.12.003>
20. Kluz M, Staroń R, Krupa Ł, et al. Successful endosonography-guided radiofrequency ablation of pancreatic insulinoma. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(2):145–146. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.15100>
21. Rott G, Biggemann M, Pfohl M. Embolization of an Insulinoma of the Pancreas with Trisacryl Gelatin Microspheres as Definitive Treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008 May; 31(3):659–62. doi: <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9185-4>
22. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020; 25(3):1302–1314
23. Kulke MH. Somatostatin Analogues in Neuroendocrine Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar; 14(3):241–2. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0029>
24. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *IJMS*. 2019 Jun 22; 20(12):3049. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20123049>
25. Moris D, Ntanas-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, et al. Update on Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Res*. 2018; 38(3):1267–1278. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12349>
26. Gillis JC, Noble S, Goa KL. Octreotide long-acting release (LAR). A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly. *Drugs*. 1997; 53(4):681–699. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-199753040-00009>
27. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996; 334(4):246–254. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199601253340408>
28. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004 Jun; 15(6):966–73. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh216>
29. Орел Н.Ф., Артамонова Е.В., Горбунова В.А., Делекторская В.В., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных неоплазий желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и других локализаций. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 30 [Orl NF, Artamonova EV, Gorbunova VA, et al. Practical recommendations for drug treatment of neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract, pancreas and other localizations. Malignant Tumors: Practical Guidelines RUSSCO #3s2, 2021 (vol. 11). 30 (in Russ.)]
30. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J*. 1997 Oct 1; 73(864):640–1. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.864.640>
31. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: Spectrum of unusual clinical features. *Cancer*. 2005 Jul 15; 104(2):264–72. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21179>
32. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, et al. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg*. 1986 Aug; 10(4):586–91. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01655532>
33. Ing R, Petrakis L, Ho HC. Evidence against association between wet cerumen and breast cancer. *Lancet*. 1973; 1(7793):41. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91252-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91252-x)

34. Maggio I, Mollica V, Brighi N, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020 Feb; 43(2):139–48. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01091-w>
35. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, et al. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery*. 1974; 75(4):597–609
36. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; October 25, 2020
37. Gilliaux Q, Bertrand C, Hanon F, et al. Preoperative treatment of benign insulinoma: diazoxide or somatostatin analogues? *Acta Chir Belg*. 2022; 122(2):136–139. doi: <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1765676>
38. Niitsu Y, Minami I, Izumiya H, et al. Clinical outcomes of 20 Japanese patients with insulinoma treated with diazoxide. *Endocr J*. 2019; 66(2):149–155. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0353>
39. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(6):737–753. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.003>
40. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, et al. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(6):904–911. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03136.x>
41. Brown E, Watkin D, Evans J, et al. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88(5):615–624. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13528>
42. Oziel-Taieb S, Maniry-Quellier J, Chanez B, et al. Pasireotide for Refractory Hypoglycemia in Malignant Insulinoma-Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:860614. Published 2022 Apr 19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.860614>
43. Scandellari C, Zaccaria M, De Palo C, et al. The effect of propranolol on hypoglycaemia. Observations in five insulinoma patients. *Diabetologia*. 1978; 15(4):297–301. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02573822>
44. Filip K, Lewińska A, Adamczyk-Grochala J, et al. 5-Azacytidine Inhibits the Activation of Senescence Program and Promotes Cytotoxic Autophagy during Trdmt1-Mediated Oxidative Stress Response in Insulinoma β -TC-6 Cells. *Cells*. 2022; 11(7):1213. Published 2022 Apr 4. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11071213>
45. AlJadir S. Insulinoma: literature's review (part 2). *Endocrinol Metab Int J*. 2015; 2(4):152–164. doi: <https://doi.org/10.15406/emij.2015.02.00031>
46. Girot P, Baudin E, Senellart H, et al. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Well-Differentiated Digestive Neuroendocrine Tumors: A Multicenter National Retrospective Study from the French Group of Endocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2022; 112(6):537–546. doi: <https://doi.org/10.1159/000518650>
47. Tran CG, Sherman SK, Chandrasekharan C, et al. Surgical Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2021 Jan; 30(1):39–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.08.001>
48. Qu Y, Li H, Wang X, et al. Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. Kin T, editor. *Int J Endocrinol*. 2020 Nov 6; 2020:1030518. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/1030518>
49. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer*. 2005 Oct 15; 104(8):1590–602. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21389>
50. Christante D, Pommier S, Givi B, et al. Hepatic artery chemoinfusion with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery*. 2008 Dec; 144(6):885–94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.037>
51. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors: Preliminary Results From a Multi-institutional Experience. *Ann Surg*. 2008 Jun; 247(6):1029–35. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181728a45>
52. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeill P, et al. Radioembolization for Unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastases Using Resin 90Y-Microspheres: Early Results in 148 Patients. *Am J Clin Oncol*. 2008 Jun; 31(3):271–9. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31815e4557>
53. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)*. 2015 Jan; 17(1):29–37. doi: <https://doi.org/10.1111/hpb.12326>
54. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical Management of Hepatic Neuroendocrine Tumor Metastasis: Results from an International Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec; 17(12):3129–36. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1154-5>
55. Moug SJ, Leen E, Horgan PG, et al. Radiofrequency Ablation Has a Valuable Therapeutic Role in Metastatic VIPoma. *Pancreatol*. 2006 Apr; 6(1–2):155–9. doi: <https://doi.org/10.1159/000090257>
56. Gedaly R. Liver Transplantation for the Treatment of Liver Metastases From Neuroendocrine Tumors: An Analysis of the UNOS Database. *Arch Surg*. 2011 Aug 1; 146(8):953–8. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.186>
57. Treut YPL, Cherqui D, Hannoun L, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg*. 1997 Apr; 225(4):355–64. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-199704000-00003>
58. Olausson M, Friman S, Cahlin C, et al. Indications and Results of Liver Transplantation in Patients with Neuroendocrine Tumors. *World J Surg*. 2002 Aug 1; 26(8):998–1004. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6631-y>
59. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocr Metab*. 2019 Apr 1; 104(4):1336–44. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01991>
60. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*. 2020 May 1; 26(9):2124–30. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3014>

Рукопись получена: 19.03.2023. Одобрена к публикации: 20.07.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Малюгин Дмитрий Андреевич [Dmitriy A. Malyugin];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-2094>,
SPIN-код: 6789-5780; e-mail: dmitri.maliugin@ro.ru

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко [Tatyana M. Chernykh, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2673-091X>;
SPIN-код: 1490-7813

Хачатуров Михаил Викторович [Mikhail V. Khachaturov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>;
e-mail: khachaturov.michael@gmail.com

Шефер Анастасия Александровна [Anastasia A. Shefer]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0860-4848>;
e-mail: nastya.shefer.00@bk.ru

Золоедов Владимир Иванович, д.м.н., проф. [Vladimir I. Zolodov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-0962>; SPIN-код: 1618-6354

ЦИТИРОВАТЬ:

Черных Т.М., Малюгин Д.А., Хачатуров М.В., Шефер А.А., Золоедов В.И. Современные взгляды на лечение инсулиномы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 46-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13281>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernykh TM, Malyugin DA, Khachaturov MV, Shefer AA, Zoloedov VI. Current views on the treatment of insulinoma. *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1):46-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13281>

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА: СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© И.Д. Ожимальов^{1*}, Т.К. Каравайная¹, Ю.Д. Федорова¹, А.М. Горбачева², Е.Е. Бибик², И.С. Маганева², А.К. Еремкина², Н.Г. Мокрышева²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпаратиреоз — синдром, характеризующийся повышением концентрации паратгормона. Этиологически гиперпаратиреоз подразделяется на первичный, развивающийся вследствие новообразования околощитовидных желез, и вторичный, возникающий компенсаторно, в ответ на снижение уровня кальция. Синдром Шерешевского-Тернера также может сопровождаться нарушениями минерального обмена различного генеза. Одновременное наличие гиперпаратиреоза и синдрома Шерешевского-Тернера у одного пациента представляет интерес с точки зрения многофакторного влияния на костную ткань, однако в литературе описаны единичные случаи такого сочетания. В данной статье приводится описание двух пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера и гиперпаратиреозом различного генеза. Лабораторно в обоих случаях определялся гиперпаратиреоз на фоне нормокальциемии и дефицита витамина D, также был диагностирован остеопороз, выявлены объемные образования околощитовидных желез. В одном случае серия проб позволила диагностировать нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз, было проведено хирургическое лечение с достижением ремиссии заболевания. Во втором случае компенсация дефицита витамина D привела к нормализации сывороточной концентрации паратгормона, после чего пациентке была назначена антирезорбтивная терапия. Патогенетические ассоциации гиперпаратиреозом и синдромом Шерешевского-Тернера требуют дальнейших исследований, а группа таких пациентов нуждается в комплексном подходе к диагностике и лечению нарушений минерального обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Шерешевского-Тернера; первичный гиперпаратиреоз; вторичный гиперпаратиреоз; витамин D.

HYPERPARATHYROIDISM OF DIFFERENT GENESIS IN YOUNG PATIENTS WITH TURNER SYNDROME: CASE SERIES AND BRIEF REVIEW

© Ilia D. Ozhimalov^{1*}, Tatiana K. Karavaynaya¹, Julia D. Fedorova¹, Anna M. Gorbacheva², Ekaterina E. Bibik², Irina S. Maganava², Anna K. Eremkina², Natalia G. Mokrysheva²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperparathyroidism is a syndrome characterized by an excessive secretion of parathyroid hormone. Etiologically, hyperparathyroidism is subdivided into primary hyperparathyroidism, which develops as a result of parathyroid adenoma, carcinoma or hyperplasia, and secondary hyperparathyroidism, which happens as a compensatory response to a hypocalcemia caused by condition outside the parathyroid glands. Turner syndrome may also be accompanied by mineral metabolism disorders of various etiology. An association of hyperparathyroidism and Turner syndrome is interesting because of multifactorial impact on bone mineral density, but only few cases of such coexistence have been previously described in the literature. This article describes two patients with Turner syndrome and hyperparathyroidism of different etiology. Hyperparathyroidism, normocalcemia, vitamin D deficiency, osteoporosis, parathyroid tumors were found in both cases. In one case a number of assays was performed to confirm the patient's normocalcemic primary hyperparathyroidism, and surgery was performed to achieve remission. In the second case, treatment of vitamin D deficiency resulted in normalization of serum concentration of parathormone, after which the patient was prescribed antiresorptive therapy. The pathogenetic association between Turner syndrome and hyperparathyroidism requires further investigation. Comprehensive approach to the diagnosis and treatment of mineral metabolism disorders are essential for patients with coexistence of these two diseases.

KEYWORDS: Turner syndrome; primary hyperparathyroidism; secondary hyperparathyroidism; vitamin D.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся повышением сывороточной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) [1].

Этиологически ГПТ может быть разделен на первичный (ПГПТ), обусловленный первичной патологией

околощитовидных желез (ОЩЖ) — аденомой/гиперплазией/карциномой, и вторичный (ВГПТ), представляющий компенсаторную гиперфункцию желез на фоне других нарушений минерального обмена. К ВГПТ могут приводить снижение фильтрационной функции почек, дефицит витамина D или нарушения его метаболизма, мальабсорбция (например, при целиакии, хроническом



панкреатите, воспалительных заболеваниях кишечника и др.), печеночная недостаточность и ряд других состояний [2].

ПГПТ является третьим по распространенности эндокринным заболеванием: при проведении активного скрининга его частота в общей популяции составляет от 0,1 (США) до 0,43% (Швеция). В целом распространенность ПГПТ описывается как 27–30 случаев на 100 000 пациенто-лет [3]. Важно отметить, что при активном выявлении ПГПТ в клинической структуре заболевания преобладают малосимптомные и нормокальциемические формы, требующие проведения дифференциальной диагностики с ВГПТ [4–5].

Считается, что наиболее часто ПГПТ встречается у женщин в постменопаузе [6], хотя данная закономерность прослеживается не во всех популяциях [7]. В ряде работ даже высказывалось предположение о наличии патогенетической взаимосвязи между наступлением менопаузы и развитием ПГПТ [8], однако на сегодняшний день это остается лишь гипотезой. Тем не менее изучение патологии ОЩЖ у пациенток с гипогонадизмом представляет особый интерес. В данной статье рассматривается два случая ГПТ у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера (СШТ), потребовавшие проведения тщательной дифференциальной диагностики.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 1

Впервые пациентка А. обратилась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в апреле 2019 г. в возрасте 31 года с жалобами на ломоту в костях.

Из анамнеза было известно, что в 2000 г. (в 13 лет) у нее был диагностирован СШТ (46Xi/45X0) с тернероидной дисгенезией гонад. По поводу первичного гипергонадотропного гипогонадизма она длительно получала заместительную гормональную терапию: вначале этинилэстрадиолом 50 мкг/сут, затем — эстрадиола валератом 2 мг и медроксипрогестерона ацетатом 10 мг в циклическом режиме. Также пациентка принимала левотироксин натрия в связи с первичным гипотиреозом, развившимся в рамках СШТ.

В 2010 г., со слов, впервые было отмечено повышение концентрации сывороточного кальция и интактного паратгормона (иПТГ), через год во время УЗИ визуализировано образование левой нижней ОЩЖ размерами 14х8 мм. В 2014 г. проведена рентгеновская денситометрия (DEXA), отмечено снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) ниже ожидаемых возрастных значений: до -2,4SD в поясничном отделе позвоночника в целом и до -2,6 SD в L1 по Z-критерию. В связи с дефицитом витамина D пациентка получала терапию колекальциферолом. Результаты лабораторных исследований за тот период представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели минерального обмена пациентки А. до первой госпитализации в НМИЦ эндокринологии и в ходе дифференциально-диагностических проб

	Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)	Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)	Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	иПТГ, пг/мл (15–65)	25(ОН)D, нг/мл (30–100)	Кальциурия, ммоль/сут (2,5–8,0)	Терапия
фев. 17	2,59	-	1,09	142	-		КК 1000 МЕ/сут
июль 17	2,6	-	0,86	132,8	87		
июль 18	-	-	-	-	24,8		
апр. 19	2,5	2,38	-	151,8	20	6,6	
апр. 19	2,53	2,47		128,5			Проба: АК 1 мкг/сут, КК 1000 МЕ/сут
сен. 20	2,57	2,49	-	164,9	-	4,7	КК 1000 МЕ/сут, АК 0,25 мкг/сут
сен. 20	2,64	2,5	0,96	129,3			Проба: АК 1 мкг/сут, КК 1000 МЕ/сут
июль 21	2,51	2,49	0,93	154,3		7,8	КК 7500 МЕ/нед, АК 1,75 мкг/сут
август 21	2,39		0,99	130,0		11,0	Проба: КТ 1 мкг/сут, КК 7500 МЕ/нед
апр. 22	2,49	2,42	1,0	131,3	-	6,65	КК 7500 МЕ/нед
Паратиреоидэктомия							
апр. 22	2,03		0,98	20,65			КК 7500 МЕ/нед, АК 1 мкг/сут

Примечание. КК — колекальциферол, АК — альфакальцидол, КТ — кальцитриол.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Во время осмотра на момент первой госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России классических «стигм» СШТ не отмечено — форма верхних и нижних конечностей, осанка без особенностей, крыловидных складок шеи нет, рост 150 см. Обращал на себя внимание дефицит массы тела — ИМТ 17,3 кг/м² (рис. 1 А, В).

По данным лабораторного обследования на фоне нормокальциемии, нормофосфатемии, нормокальциурии и недостаточности витамина D, отмечалось повышение концентрации иПТГ (табл. 1). Фильтрационная функция почек была сохранена — рСКФ по СКД-EPI 101 мл/мин/1,73 м². Тогда же, во время УЗИ, было подтверждено образование левой нижней ОЩЖ размерами 9х6х7 мм. По результатам DEXA, в лучевой кости снижение МПК составило -2.9 SD, в проксимальном отделе бедренной кости -1.3 SD, в поясничном отделе позвоночника -1,6 SD по Z-критерию. Для определения этиологии ГПТ в отделении была проведена короткая проба с альфакальцитолом (1 мкг/сут в течение трех дней), на фоне чего отмечено снижение сывороточной концентрации иПТГ до 128,5 пг/мл при сохранении нормокальциемии (табл. 1). Состояние было расценено как ВГПТ, пациентку выписали с рекомендациями приема альфакальцитолола 0,25 мкг/сут и колекальциферола в профилактической

дозе (1000 МЕ/сут). Со слов, назначенные препараты пациентка принимала регулярно.

Через год в ходе очередной госпитализации в НМИЦ эндокринологии на фоне нормокальциемии и нормокальциурии вновь было зарегистрировано повышение сывороточной концентрации ПТГ. Кроме того, отмечалась отрицательная динамика МПК по результатам DEXA. При УЗИ также визуализировалось образование левой нижней ОЩЖ с умеренной отрицательной динамикой по размерам (16х10х11 мм). Доза альфакальцитолола в стационаре была увеличена до 1 мкг/сут, на фоне чего снова отмечалось снижение уровня иПТГ при сохранении нормокальциемии (табл. 1). Пациентка была выписана с рекомендациями продолжения приема альфакальцитолола в дозе 1,5 мкг/сут, на фоне чего клинически значимых изменений показателей не достигнуто.

При обследовании в 2021 г., несмотря на длительный прием колекальциферола 2000 МЕ/сут и альфакальцитолола 1,5 мкг/сут, лабораторные показатели минерального обмена оставались без динамики (табл. 1). В связи с этим было принято решение о замене альфакальцитолола на кальцитриол 1 мкг/сут в течение 1 месяца. При дальнейшей оценке показателей отмечались нормокальциемия, стойко повышенный иПТГ (130 пг/мл) и впервые развилась гиперкальциурия (11 ммоль/сут), что позволило установить первичный генез гиперпаратиреоза.

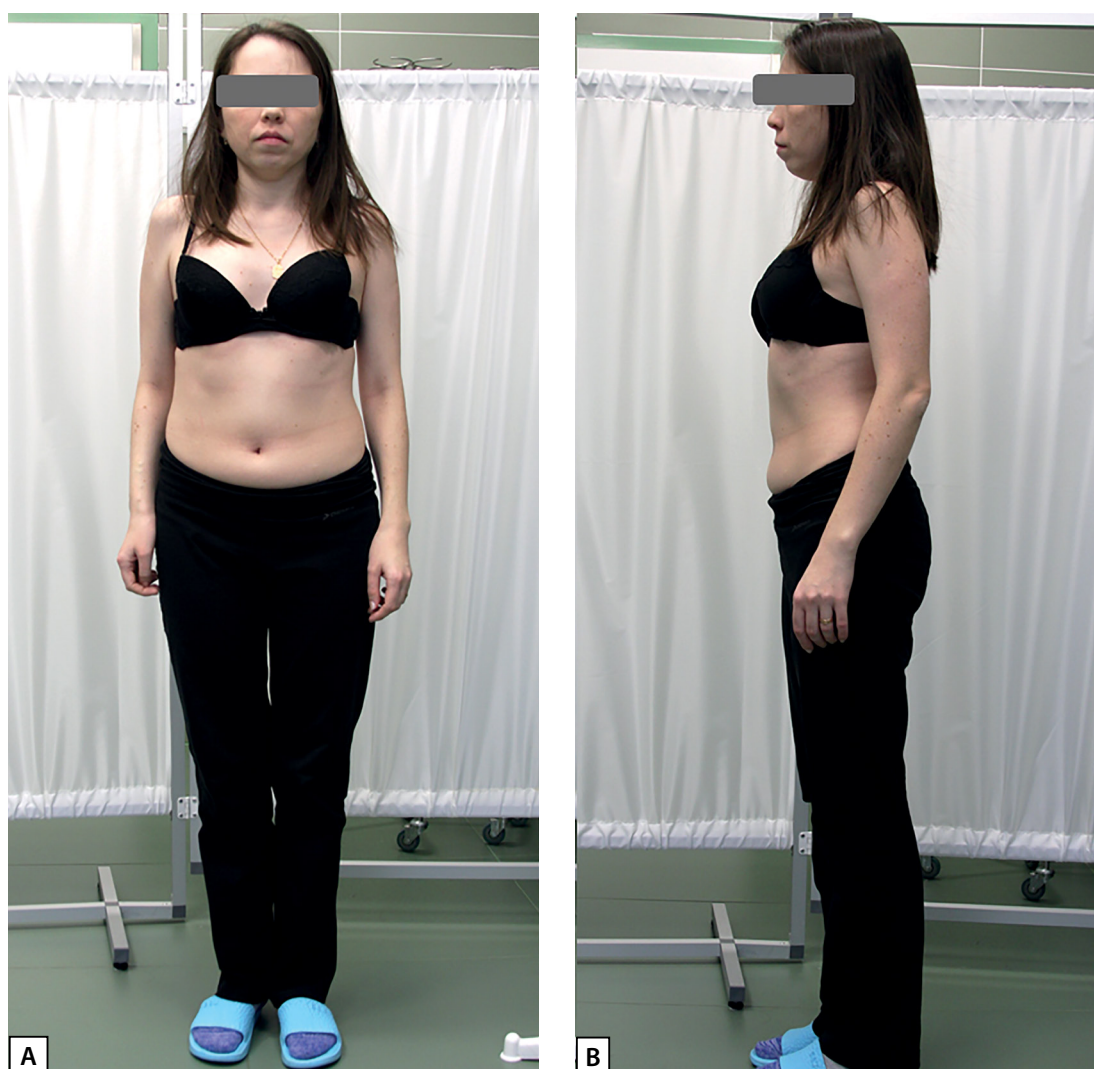


Рисунок 1. А, В — пациентка А.

Во время динамического скрининга осложнений гиперпаратиреоза фильтрационная функция почек оставалась удовлетворительной (рСКФ по EPI 118 мл/мин/1,73 м²), при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлены признаки левостороннего нефролитиаза, по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), диагностирован эрозивный эзофагит. По данным DEXA, максимальное снижение МПК достигало -2,6 SD по Z-критерию в лучевой и бедренной костях. Учитывая молодой возраст пациентки, было проведено обследование для исключения объемных образований гипофиза и нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта: клинических признаков синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа не обнаружено. В ходе топической диагностики (УЗИ, сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, тонкоигольная аспирационная биопсия со смывом на ПТГ) верифицировано образование левой нижней ОЩЖ размерами 16х12х9 мм).

Лечение

В апреле 2022 г. проведена левосторонняя селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ).

Исход и результаты последующего наблюдения

В раннем послеоперационном периоде достигнута нормализация иПТГ (20 пг/мл) при транзиторной гипокальциемии (Са общ. 2,03 ммоль/л). По данным гистологического исследования верифицирована аденома ОЩЖ. В послеоперационном периоде пациентка полу-

чала альфакальцидол в течение месяца, при достижении стойкой нормокальциемии в дальнейшем терапия была продолжена лишь колекальциферолом. В настоящее время продолжается динамическое наблюдение за пациенткой.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ 2

Пациентка Д., 47 лет, поступила в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена в 2018 г. с жалобами на выраженную слабость, сонливость, утомляемость, ощущение комка в горле при глотании.

С 1986 г. (с 15-летнего возраста) наблюдалась у эндокринолога по поводу СШТ, заместительную гормональную терапию не получала.

В 2011 г. перенесла перелом шейки левой плечевой кости при падении с высоты собственного роста, после чего была проведена DEXA, по результатам которой выявлен остеопороз (данные медицинской документации не предоставлены). На тот момент было отмечено повышение сывороточной концентрации иПТГ до 90 пг/мл, последующее дообследование и лечение ГПТ не проводились. В 2015 г. была выполнена планарная сцинтиграфия, признаков гиперфункции ОЩЖ не выявлено. В июне 2018 г. зафиксировано повышение сывороточной концентрации иПТГ при нормокальциемии и нормальном уровне витамина D 25(ОН)D (табл. 2). При динамическом контроле в сентябре 2018 г. впервые отмечено повышение концентрации ионизированного кальция

Таблица 2. Показатели минерального обмена пациентки Д. до первой госпитализации в НМИЦ эндокринологии и в ходе дифференциально-диагностических проб

	2011	06.2018	10.2018	11.2018	03.2019	07.2019	08.2019
Са общ., ммоль/л (2,15–2,55)	-	2,47	-	2,52	2,57	2,41 (2,1–2,75)	2,42 (2,1–2,75)
Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)	-	2,3	-	2,48	2,47	2,25	2,41
Са иониз., ммоль/л (1,12–1,3)	-	-	1,35	-	1,25	1,37 (1,12–1,32)	-
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	-	0,96	-	1,03	0,95	0,99	-
иПТГ, пг/мл (15–65)	90	180	-	149,3	147	65	-
25(ОН)D, нг/мл (30–100)	-	81	-	-	6,8	-	-
Кальциурия, ммоль/сут (2,5–8,0)	-	-	7,26	-	2,87	-	-
Остеокальцин, нг/мл (11–43)	-	-	-	-	93	-	-
СТХ, нг/мл (0,01–0,69)	-	-	-	-	1,47	-	-
ЩФ, Ед/л (40–150)	-	-	-	-	144	-	-
Терапия						КК 7000 МЕ/сут 8 нед., потом 2000 МЕ/сут	ИК 3 мг в/в 1 р/3 мес+карбонат кальция 500 мг 2 р/сут

Примечание. КК — колекальциферол, ИК — ибандроновая кислота.



Рисунок 2. А, В — кифотическая деформация грудной клетки у пациентки Д. С — рентгенограмма грудного отдела позвоночника пациентки Д., пояснения в тексте.

при верхненормальной суточной кальциурии. При повторном обследовании через 2 месяца иПТГ был также повышен, концентрации кальция и фосфора — в пределах референсных значений (табл. 2).

Был проведен скрининг осложнений ГПТ. Во время УЗИ выявлены признаки нефролитиаза (конкременты левой почки 9 и 5 мм). При ЭГДС диагностирован атрофический эрозивный гастрит. По результатам DEXA снижение МПК достигало $-4,4$ SD по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника, $-4,2$ SD в шейке бедренной кости. Данных относительно компрессионных переломов позвоночника при рентгенографии по месту жительства получено не было. При сцинтиграфии с ОФЭКТ-КТ обнаружено образование левой нижней ОЦЖ размерами 18×14 мм.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При осмотре на момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России обращали на себя внимание выраженный кифоз грудного отдела позвоночника, низкий рост (148 см) и дефицит массы тела — ИМТ $16,7 \text{ кг/м}^2$ (рис. 2 А, В).

В ходе проведенного обследования выявлено повышение уровня иПТГ до 147 пг/мл на фоне нормокальциемии и нормофосфатемии, сохранной фильтрационной функции почек (рСКФ по CKD-EPI $113 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), дефицита витамина D ($6,8 \text{ нг/мл}$) и низконормальной кальциурии ($2,87 \text{ ммоль/сут}$). Отмечалось повышение сывороточной концентрации остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (CTX).

По результатам рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявлен компрессионный перелом тела Th6 позвонка II степени (27% снижения высоты), начальные компрессии Th4 (3%), Th5 (2%), Th7 (4%), Th8 (2%), Th9 (3%) и L1 (8%) (рис. 2С).

По данным DEXA, выявлено снижение МПК максимально до $-6,3$ SD в дистальной трети лучевой кости, до $-4,7$ SD в L1-L4, в шейке бедренной кости — до $-4,2$ SD по Т-критерию. При УЗИ почек определялся левосторонний нефролитиаз.

Проведено УЗИ шеи, визуализированы образования правой и левой нижних околощитовидных желез (до 0,8 и 1,9 см в диаметре соответственно).

Лечение

Для дифференциальной диагностики ПГПТ и ВГПТ пациентке была назначена терапия колекальциферолом в насыщающей дозе (7000 МЕ ежедневно в течение 8 недель) с последующим переходом на 2000 МЕ ежедневно. На этом фоне была достигнута нормализация сывороточной концентрации ПТГ при сохранении нормокальциемии (табл. 2), что соответствовало ВГПТ на фоне дефицита витамина D. С учетом тяжести костных изменений далее была инициирована антирезорбтивная терапия, начато лечение ибандроновой кислотой в дозе $3 \text{ мг в/в 1 р/3 мес}$, к схеме терапии добавлен карбонат кальция 500 мг 2 р/сут . На фоне данной терапии сохранялась нормокальциемия, ПТГ не анализировался.

Исход и результаты последующего наблюдения

В дальнейшем связь с пациенткой Д. была потеряна, в связи с чем оценить динамику МПК не представлялось возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная серия клинических наблюдений представляет интерес с нескольких точек зрения.

Во-первых, описанные клинические случаи позволяют подчеркнуть значимость дифференциально-диагностических проб в определении этиологии ГПТ [9–10].

Так, в случае пациентки А. ГПТ имел первичный генез, несмотря на отсутствие ярко выраженных клинических проявлений и молодой возраст (для которого ПГПТ нетипичен) [11]. В то же время у пациентки Д. отмечались тяжелый остеопороз, нефролитиаз и эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ, при этом ГПТ носил вторичный характер.

В случае пациентки А., несмотря на прием различных препаратов витамина D и наблюдение в динамике, иПГТ оставался стойко повышенным, что можно было расценить как нормокальциемический вариант ПГПТ даже без зафиксированной гиперкальциемии [11]. Для окончательной верификации диагноза был назначен кальцитриол, который спровоцировал появление гиперкальциурии, что подтвердило исходные предположения о генезе ГПТ [12].

Во-вторых, представленные клинические случаи демонстрируют достаточно редкое, по данным литературы, сочетание ГПТ с СШТ.

СШТ — относительно распространенное хромосомное заболевание, встречается с частотой 1:2500–3000 рожденных живых девочек. Он развивается вследствие полной или частичной утраты второй (кроме X) половой хромосомы в ходе эмбриогенеза и является единственной моносомией, совместимой с жизнью [13]. Пациентки с СШТ характеризуются различными клиническими проявлениями заболевания: низким ростом (в 99% случаев), дисгенезией гонад (96%), низким ростом волос (80%), наличием крыловидных складок на шее и ее укорочением (25 и 50% соответственно), cubitus valgus (70%) и др. [13].

Известно, что гипогонадизм влияет на все клетки костной ткани. Так, при дефиците эстрогенов наблюдается увеличение продукции остеоцитами интерлейкина 1 и 6 (IL1, IL6), фактора некроза опухолей α (TNF α) и лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ -B (RANKL), активируется апоптоз остеоцитов и меняется их микроокружение. Также происходит снижение способности остеоцитов к механорецепции и паракринной регуляции и, соответственно, к минерализации костной ткани [14]. В остеобластах в отсутствие эстрогенов нарушается Wnt/ β -катенин сигнальный каскад, отвечающий за остеогенез и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. При дефиците эстрогенов снижается синтез трансформирующего ростового фактора β (TGF β) — активатора апоптоза остеокластов. Соответственно, гипогонадизм приводит к сниженной минерализации, смещению пути дифференцировки стволовых клеток и остеокластогенезу [15]. Отчасти поэтому при СШТ часто наблюдаются остеопения, остеопороз и задержка роста [16].

Основным методом лечения СШТ в настоящее время считается назначение препаратов гормона роста в детском возрасте и эстрогенов/прогестерона с 11–12 лет вне зависимости от конкретного хромосомного варианта заболевания [17]. Такая терапия применяется для достижения целевого роста при адекватной МПК. Заместительная гормональная терапия при СШТ позволяет достичь МПК, сопоставимой с таковой у пациенток без овариальной недостаточности [16]. Также назначение терапии эстрогенами и прогестероном может способствовать формированию нормальной матки с возможностью развития беременности и вынашиванием плода [17]. На первом году жизни СШТ диагностируется менее чем в 30% случаев, в связи с чем корректная терапия зачастую назначается

слишком поздно или не назначается вовсе [13]. В частности, вероятно именно длительный дефицит эстрогенов в совокупности с ВГПТ на фоне дефицита витамина D привели к столь значимому снижению МПК у пациентки Д.

В то же время поражение костной ткани при СШТ может быть ассоциировано не только с дефицитом эстрогенов и соматотропина. Так, например, широко обсуждается роль непосредственно гаплонедостаточности X-хромосомы [18], в частности гена SHOX, нехватка которого может проявляться снижением роста и различными костными мальформациями (микрогнатия, вальгусная деформация локтевых суставов, укорочение пястных и плюсневых костей) [19].

Также в литературе описан целый ряд аспектов, касающихся метаболизма витамина D в этой когорте больных. В исследованиях Gravholt и соавт. и Landin-Wilhelmsen и соавт. у пациенток с СШТ сывороточные концентрации 25(OH)D были ниже, чем у сопоставимой группы здоровых добровольцев. Это может быть обусловлено, например, более низкой физической активностью пациентов с СШТ (и, следовательно, недостаточным пребыванием на солнце) [20, 21]. Стоит также отметить, что указанные работы имеют ряд ограничений: малый объем выборки ($n=60$) [20] и сопоставимые (несмотря на наличие статистических отличий) концентрации 25(OH)D [21]. В некоторых работах была доказана большая частота ряда полиморфизмов гена рецепторов витамина D при СШТ в сравнении с группой здоровых добровольцев, причем наличие этих полиморфизмов было связано с более низкой МПК [22] и с нарушением иммунитета [23]. Также в более старых работах высказывалось предположение о нарушении почечного метаболизма витамина D при СШТ, но эта гипотеза в дальнейшем не получила подтверждения [24]. Однако стоит отметить, что в ранее упомянутой работе Gravholt и соавт. концентрации 1,25(OH)D и соотношение 1,25(OH)D к концентрации витамин D-связывающего белка не отличалось у пациентов с СШТ и здоровых добровольцев, что позволяет предположить отсутствие в этой группе больных функционального дефицита витамина D. Как ни парадоксально, в данной работе не отмечено корреляции между концентрациями ПТГ и 25(OH)D, а также концентрациями ПТГ и 1,25(OH)D, что, вероятно, связано с особенностями выборки и может являться ограничением работы [21].

По данным ряда авторов, сывороточная концентрация ПТГ среди пациентов с СШТ статистически значимо выше, чем у сопоставимой группы сравнения ($43,96 \pm 25,3$ пг/мл против $32,06 \pm 11,7$ пг/мл соответственно) [20], что в целом может соответствовать частоте ВГПТ среди женщин в постменопаузе, имеющих дефицит витамина D [25].

В любом случае, распространенность дефицита витамина D у пациенток с СШТ в сочетании с гипогонадизмом делает их крайне уязвимыми в отношении патологии костной ткани. В связи с этим с проведением гормонозаместительной терапии пациенткам с СШТ рекомендован скрининг на дефицит витамина D каждые 2–3 года — у детей старше 9–11 лет и каждые 3–5 лет во взрослом возрасте. Также взрослым пациенткам рекомендован прием витамина D в дозе 20 мкг (800 МЕ) ежедневно, однако данная рекомендация имеет очень низкий уровень доказательности [17, 26]. Данные о распространенности

ВГПТ при СШТ, оптимальной тактике его лечения лимитированы и требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на то, что ПГПТ является достаточно распространенным заболеванием [11], в литературе описаны лишь единичные случаи сочетания ПГПТ с СШТ. Они суммированы в таблице 3.

В российской популяции случаи сочетания СШТ с ПГПТ ранее не описывались.

Вопрос о наличии патогенетической связи между ПГПТ и СШТ остается спорным. С одной стороны, опубликованные случаи могут представлять собой лишь случайное сочетание двух достаточно распространенных

Таблица 3. Описанные в литературе случаи сочетания СШТ с ПГПТ. По Agarwal K et al. [27]

	Возраст	Картиотип	Клинические наблюдения	Кальций (ммоль/л)	Фосфор (ммоль/л)	ПТГ (пг/мл)	Лечение	Получение ГЗТ	Гистоморфология образований ОЩЖ	Ссылки
1	37	46 iX (q10)/45 X	Боли в костях, остеопороз	2,65	0,87	188	ПТЭ	с 31 года получала ГЗТ по поводу вторичной аменореи	Аденома	Schirzad N. et al [28]
2	14	45 X	Боли в животе, мочекаменная болезнь	3,38	-	86	ПТЭ	с 9 лет рСТГ, с 13 лет этинилэстрадиол	Аденома	Francois I. et al. [29]
3	50	45 X	Боли в костях, остеопороз	2,7	-	418	ПТЭ	-	Аденома	Paul TV et al. [30]
4	46	45 X	Боли в костях, остеопороз	3,58	0,58	1029	Летальный исход (причина: некротизирующий панкреатит)	-	-	Kishida et al. [31]
5	54	45 X/46XX	Фиброзно-кистозный остеоит	2,95	0,55	1704	ПТЭ	-	Аденома	Sleiman I. et al. [32]
6	23	45 X	Гиперкальциемия	2,8	0,84	159	ПТЭ	с 11 до 15 лет получала рСТГ, с 13 эстроген-прогестерон-циклическая терапия	Аденома	Park J. et al. [33]
7	56	45 X/46XX	Низкий рост, боль в костях	2,88	0,32	-	Неоднократные ПТЭ	-	Гиперплазия 6 ОЩЖ	Dorado A. et al. [34]
8	21	46 X del P 11.1	Гиперкальциемия	2,78	1,13	103	ПТЭ	с 13 лет рСТГ	Аденома	Nagaki Sh. et al. [35]
9	20	45 X	Гиперкальциемия	3,03	0,55	369	ПТЭ	в 7 лет рСТГ (меньше года) в 14 конъюгированные эстрогены	В 11 лет — аденома ОЩЖ, в 16 лет — повторная паратиреоидэктомия, вновь удалена аденома ОЩЖ	Siller A. et al. [36]
10	45	45 X	Боли в костях, потеря веса	2,7	-	-	ПТЭ	-	Аденокарцинома ОЩЖ	Chen JF et al. [37]
11	50	45 X	Боли в костях, остеопороз	2,68	-	418	ПТЭ	-	Аденома ОЩЖ	Agarwal K. et al. [27]
12	31	46Xi/45X0	Боли в костях	2,6	1,1	142	ПТЭ	с 13 лет получает ГЗТ: эстрадиола валератом 2 мг и медрокипрогестерона ацетатом 10 мг в циклическом режиме	Аденома ОЩЖ	Настоящая публикация (пациентка А.)

заболеваний. В то же время практически половина из описанных пациенток на момент постановки диагноза были моложе 40 лет, что не типично для спорадического ПГПТ [38]. В случае пациентки А. ПГПТ также был диагностирован в достаточно молодом возрасте.

Известно, что ПГПТ чаще встречается у женщин в постменопаузе [39, 40], в связи с чем можно предположить наличие взаимосвязи между постменопаузальным дефицитом эстрогенов и риском развития образований ОЩЖ. Экспериментальные же данные демонстрируют другие результаты — на ткани ОЩЖ крупного рогатого скота было показано, что специфическое действие 17В-эстрадиола дозозависимо в течение 1 часа увеличивает количество продуцируемого ПТГ, причем этот эффект не снижался при добавлении антиэстрогенного препарата тамоксифена. Данный феномен является специфичным для 17В-эстрадиола, поскольку в аналогичных пробах с эстриолом, эстроном и тестостероном подобного эффекта не возникало [41]. Аналогичные результаты были получены и в клинических исследованиях: при инициации гормон-заместительной терапии наблюдалось увеличение продукции ПТГ и снижение концентрации кальция крови, что может говорить как о прямом стимулировании ОЩЖ эстрогенами, так и о возможной гиперсекреции ПТГ в ответ на ГЗТ-индуцированную гипокальциемию [42]. В то же время уровень ПТГ не зависит от фазы менструального цикла [43].

Имеются данные и о наличии в ткани ОЩЖ двух ядерных рецепторов эстрогена — типа А (ERA) и типа В1 (ERB1). ERA синтезируются в чрезвычайно малых количествах как в нормальной, так и в опухолевой ткани ОЩЖ [44], в то время как в новообразованиях ERB1 представлены гораздо шире. Согласно результатам Haglund et al., экспрессия ERB1 была ниже в ядрах аденоматозных клеток в сравнении с нормальными паратиреоцитами. Более того, экспрессия ERB1 зависела от веса аденомы — с его увеличением экспрессия рецепторов снижалась. В противовес теории о вкладе эстроген-опосредованного сигналинга в патогенез опухолей ОЩЖ выступает тот факт, что экспрессия ERB1 в ОЩЖ не отличается у женщин в пре- и постменопаузе. Это не позволяет связать экспрессию ERB1 с концентрациями эстрогенов в крови [45].

В последнее время активно изучаются эпигенетические аспекты функционирования паратиреоцитов. Известно большое количество микроРНК, экспрессия которых находится под контролем половых гормонов, таких как эстрадиол, прогестерон, тестостерон. При анализе тканей нормальных, гиперплазированных ОЩЖ, аденом и аденокарцином были выявлены различия по многим микроРНК,

однако взаимосвязи этих микроРНК с полом не выявлено [46]. Было обнаружено различие в экспрессии 23 циркулирующих РНК (циркРНК) в тканях аденом ОЩЖ у мужчин и женщин. Также по циркРНК (но по другим типам) отличались ткани нормальных ОЩЖ и аденом [47], однако эти циркРНК не различались у мужчин и женщин.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о связи патогенеза ПГПТ с гипогонадизмом у женщин (в частности, при СШТ) крайне лимитированы, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение минеральной плотности костей у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера является следствием ряда патофизиологических механизмов, в основе которых лежат гипогонадизм и нарушения минерального обмена. Среди последних, в частности, могут наблюдаться дефицит/недостаточность витамина D и следующий за этим ВГПТ, а также ПГПТ. Это определяет необходимость комплексного подхода в диагностике и лечении пациентов с СШТ. Отдельный интерес для дальнейшего изучения представляют патогенетические ассоциации между ПГПТ и СШТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация настоящей работы поддержана государственным заданием «Оптимизация Российского электронного реестра пациентов с первичным гиперпаратиреозом». Номер государственного учета 121030100032-7.

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

Участие авторов. Ожималов И.Д. — анализ и интерпретация историй болезней, написание текста рукописи; Каравайная Т.К. — анализ и интерпретация историй болезней, написание текста рукописи; Федорова Ю.Д. — поиск научной литературы, написание текста рукописи; Горбачева А.М. — ведение пациентов, написание текста рукописи; Библик Е.Е. — ведение пациентов, редактирование текста рукописи; Маганева И.С. — ведение пациентов, редактирование текста рукописи; Еремкина А.К. — редактирование текста рукописи; Мокрышева Н.Г. — редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo. Ed by Dedov II, Melnichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. (in Russ).]
2. Давыдович М.Г., Павлов В.Н., Катаев В.А. и др. Гиперпаратиреоз: диагностика и лечение // Медицинский вестник Башкортостана. — 2017. — Т.12. — №4 — С. 70. [Davydovich MG, Pavlov VN, Kataev VA, et al. Hyperparathyroidism: diagnosis and treatment. Bashkortostan Medical Journal. 2017; 12(4):70. (in Russ).]
3. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374(9684):145-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
4. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017; 28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/S00198-016-3716-2>
5. Bhadada SK, Arya AK, Mukhopadhyay S, et al. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. *J Bone Miner Metab*. 2018; 36(2):238-245. doi: <https://doi.org/10.1007/S00774-017-0833-8>

6. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т.65. — №5 — С.300–310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobreva EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5):300-310 (in Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL10126-7792>
7. Arya AK, Bhadada SK, Kumari P, et al. Differences in Primary Hyperparathyroidism Between Pre- and Postmenopausal Women in India. *Endocr Pract*. 2021; 27(7):710-715. doi: <https://doi.org/10.1016/J.EPRAC.2020.12.012>
8. Haglund F, Ma R, Huss M, et al. Evidence of a functional estrogen receptor in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12):4631-4639. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2484>
9. Карасева Е.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р. и др. Возможность применения короткой функциональной пробы с активными метаболитами витамина D в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара // *Профилактическая медицина*. — 2022. — Т.25. — №6 — С. 68–74. [Karaseva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The short test with active metabolites of vitamin D in differential diagnosis between primary normocalcemic and secondary hyperparathyroidism for inpatient treatment. *Profil Meditsina*. 2022; 25(6):68-74. (in Russ.)) doi: <https://doi.org/10.17116/PROFMED2022506168>
10. Пампутис С.Н., Лопатникова Е.Н. Дифференциальная диагностика нормокальциемического первичного гиперпаратиреоза с использованием диагностического теста "проба с альфакальцитолом" // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2017. — Т.20. — №3 — С. 205–211. [Pamputis SN, Lopatnicova EN. Differential diagnostics of normocalcemic hyperparathyroidism with use of diagnostic test with alfa-calcidol. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2017; 20(3-2):205-211. (in Russ.)) doi: <https://doi.org/10.17116/PROFMED2022506168>
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т.16. — №4 — С.5–54. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022; 16(4):5-54. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/SERG12790>
12. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. — М.: Медицинское информационное агентство; 2019. [Mokrysheva NG. Okoloshhitovidnye zhelezy. Pervichnyj giperparatireoz. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2019. (in Russ.))
13. Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE. Clinical and genetic aspects of Turner's syndrome. *Med Univ*. 2016; 18(70):42-48. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RMU.2016.03.003>
14. McNamara LM. Osteocytes and Estrogen Deficiency. *Curr Osteoporosis Rep*. 2021; 19(6):592-603. doi: <https://doi.org/10.1007/S11914-021-00702-X>
15. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci* 2022; 23(3):1376. doi: <https://doi.org/10.3390/IJMS23031376>
16. Драгун С.А., Семичева Т.В., Андреева Е.Н. Состояние минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма при синдроме Шерешевского-Тернера. Обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии*. — 2005 — Т.8. — №2 — С.44–48. [Dragun SA, Semicheva TV, Andreeva EN. Sostoyanie mineral'noy plotnosti kostnoy tkani i kostnogo metabolizma pri sindrome shereshevskogo-ternera. *Obzor literatury. Osteoporosis and Bone Diseases*. 2005; 8(2):44-48. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/OSTEO2005244-48>
17. 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>
18. Faienza MF, Ventura A, Colucci S, et al. Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol*. 2016; 7:34. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2016.00034>
19. Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(8):433-442. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENDONU.2011.06.005>
20. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, et al. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome—importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol*. 1999; 51(4):497-502. doi: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2265.1999.00841.X>
21. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, et al. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6):2798-2808. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.6.8598>
22. López MP, Miras M, Silvano L, et al. Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(5-6):307-312. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.047>
23. Santos LO, Laranjeira R, Borborema MEB d. A, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and expression profile influence upon the immunological imbalance in Turner syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(4):505-513. doi: <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01135-1>
24. Saggese G, Federico G, Bertelloni S, et al. Mineral metabolism in Turner's syndrome: evidence for impaired renal vitamin D metabolism and normal osteoblast function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75(4):998-1001. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.75.4.1400894>
25. Broth C, Vestergaard P, Kolthoff N, et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *Br J Nutr*. 2001; 86(S1):S97-S103. doi: <https://doi.org/10.1079/BJN2001345>
26. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018; 21(5):428-436. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476969>
27. Agarwal K, Cherian KE, Abraham D, et al. Turner syndrome with primary hyperparathyroidism and meningioma: A rare association. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism Case Reports*. 2023; 1(1):24-27. doi: https://doi.org/10.4103/ijemcr.ijemcr_10_22
28. Shirzad N, Tehrani MR, Soltani A. A rare association of hyperparathyroidism and Turner's syndrome - a case report. *Endokrynol Pol*. 2008; 59(3):232-4
29. Francois I, Proesmans W, De Zegher F. Case of the month: A girl with Ullrich-Turner syndrome, nephrolithiasis and hypercalcaemia. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(7):615-616. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01957917/METRICS>
30. Paul TV, Dinakar J, Thomas N, et al. A Case of Turner Syndrome with Hyperparathyroidism in an Adult. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2008; 87(2):110-112. doi: <https://doi.org/10.1177/014556130808700215>
31. Kishida M, Otsuka F, Mimura Y, et al. A Lethal Complication, Acute Necrotizing Pancreatitis, of Turner's Syndrome with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2003; 50(6):835-836. doi: <https://doi.org/10.1507/ENDOCRJ.50.835>
32. Sleiman I, Godi D, Villanacci V, et al. Osteitis fibrosa cystica, coeliac disease and Turner syndrome: A case report. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(7):486-488. doi: <https://doi.org/10.1016/J.DLD.2004.03.004>
33. Park J, Kim YM, Choi JH, et al. Turner syndrome with primary hyperparathyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 18(2):85-89. doi: <https://doi.org/10.6065/APEM.2013.18.2.85>
34. Dorado AE, Hensley G, Castleman B. Water clear cell hyperplasia of parathyroid: autopsy report of a case with supernumerary glands. *Cancer*. 1976; 38(4):1676-1683. doi: <https://doi.org/10.1002/1097-0142>
35. Nagaki S, Tachikawa E, Kodama H, et al. A case of Turner's syndrome with Graves' disease and primary hyperparathyroidism. *SAGE Open Med Case Reports*. 2021; 9. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X211059002>
36. Siller AF, Shimony A, Shinawi M, et al. Inherited Deletion of 1q, Hyperparathyroidism and Signs of Y-chromosomal Influence in a Patient with Turner Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019; 11(1):88-93. doi: <https://doi.org/10.4274/JCRPE.GALENOS.2018.2018.0005>
37. Chen JF, Chen JY, Huang HS. Primary hyperparathyroidism with parathyroid adenocarcinoma in a patient with Turner's syndrome complicated with thyrotoxicosis. *Chang yi xue za zhi*. 1993; 16(2):133-139
38. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т.65. — №5 — С.300–310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobreva EA, Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5):300-310. (in Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>

39. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, et al. Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(11):4148-4152. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2017-01080>
40. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 1997; 126(6):433-440. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00003>
41. Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, et al. Parathyroid hormone secretion: Effect of estradiol and progesterone. *Metab — Clin Exp.* 1987; 36(2):151-154. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90009-6)
42. Gallagher JC, Riggs BL, Deluca HF. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51(6):1359-1364. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM-51-6-1359>
43. Baran DT, Whyte MP, Haussler MR, et al. Effect of the Menstrual Cycle on Calcium-Regulating Hormones in the Normal Young Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50(2):377-379. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM-50-2-377>
44. Prince RL, Maclaughlin DT, Gaz RD, et al. Lack of Evidence for Estrogen Receptors in Human and Bovine Parathyroid Tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(6):1226-1228. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM-72-6-1226>
45. Haglund F, Rosin G, Nilsson IL, et al. Tumour nuclear oestrogen receptor beta 1 correlates inversely with parathyroid tumour weight. *Endocr Connect.* 2015; 4(1):76-85. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0109>
46. Vaira V, Verdelli C, Forno I, et al. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 456:9-15. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2016.10.035>
47. Yavropoulou MP, Poullos C, Michalopoulos N, et al. A Role for Circular Non-Coding RNAs in the Pathogenesis of Sporadic Parathyroid Adenomas and the Impact of Gender-Specific Epigenetic Regulation. *Cells.* 2018; 8(1):15. doi: <https://doi.org/10.3390/CELLS8010015>

Рукопись получена: 25.07.2023. Одобрена к публикации: 25.08.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ожималов Илья Дмитриевич [Ilia D. Ozhimalov]**; адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, дом 27 корпус 1 [address: Lomonosov av. 27-1, 119991 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>; SPIN-код: 4385-0310; e-mail: i.ozhimalov@gmail.com

Каравайная Татьяна Константиновна [Tatiana K. Karavaynaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1893-805X>; e-mail: ms.karavay@gmail.com

Федорова Юлия Дмитриевна [Julia D. Fedorova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1686-7835>; e-mail: Julia.dubna@mail.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bibik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Маганева Ирина Сергеевна [Irina S. Maganeva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0067-3622>; SPIN-код: 2575-3091; e-mail: maganeva.irina@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Ожималов И.Д., Каравайная Т.К., Федорова Ю.Д., Горбачева А.М., Бибик Е.Е., Маганева И.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Гиперпаратиреоз различного генеза у молодых пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера: серия наблюдений и краткий обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13330>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ozhimalov ID, Karavaynaya TK, Fedorova JD, Gorbacheva AM, Bibik EE, Maganeva IS, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Hyperparathyroidism of different genesis in young patients with Turner syndrome: case series and brief review. *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1):56-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13330>

ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКРОМЕГАЛИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ: ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ В РОССИИ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© Е.О. Мамедова^{1*}, Е.Г. Пржиялковская¹, С.А. Бурякина¹, Е.В. Бондаренко¹, А.М. Лапшина¹, М.Ю. Пикунов², Ж.Е. Белая¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, Москва, Россия

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, возникающее вследствие избыточной продукции гормона роста (соматотропного гормона, СТГ). В большинстве случаев причиной акромегалии являются аденомы гипофиза, продуцирующие СТГ. Гораздо реже встречаются случаи эктопической акромегалии. Последняя возникает вследствие опухолей, продуцирующих гормон роста-рилизинг гормон (ГРРГ), или опухолей внегипофизарной локализации, продуцирующих СТГ. Основными источниками секреции ГРРГ являются нейроэндокринные опухоли (НЭО) легких и поджелудочной железы. Лечение эктопической акромегалии заключается в хирургическом удалении источника гиперпродукции ГРРГ, а в случае невозможности радикального удаления используют аналоги соматостатина длительного действия, пэгвисомант, химиотерапию, иммунотерапию, лучевую терапию.

В данной статье приведено описание трех клинических случаев эктопической акромегалии вследствие ГРРГ-продуцирующих НЭО легких, каждый из которых примечателен рядом особенностей. В первых двух случаях акромегалия имела мягкое течение и неявные клинические проявления, при этом во 2 случае имелось сочетание эктопической акромегалии и первичного гиперпаратиреоза. В 3 случае эктопическая акромегалия сочеталась с макроаденомой гипофиза, и после хирургического лечения НЭО ремиссия акромегалии не наступила. Во всех трех случаях НЭО легких были обнаружены случайно при проведении рентгенологического обследования грудной клетки по поводу других состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эктопическая акромегалия; нейроэндокринные опухоли; гормон роста-рилизинг гормон; первичный гиперпаратиреоз; макроаденома гипофиза.

ECTOPIC ACROMEGALY DUE TO BRONCHIAL NEUROENDOCRINE TUMORS: THE FIRST DESCRIPTION IN RUSSIA OF THREE CLINICAL CASES

© Elizaveta O. Mamedova^{1*}, Elena G. Przhiyalkovskaya¹, Svetlana A. Buryakina¹, Ekaterina V. Bondarenko¹, Anastasiya M. Lapshina¹, Mikhail Yu. Pikunov², Zhanna E. Belaya¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National medical research center for surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

Acromegaly is a neuroendocrine disorder caused by excessive production of growth hormone (GH). In the majority of cases the cause of acromegaly is a pituitary tumor producing GH. Cases of ectopic acromegaly are much rarer. Ectopic acromegaly occurs in cases of tumors which produce growth hormone-releasing hormone (GHRH) or extrapituitary tumors which produce GH. The main sources of excessive GHRH production are neuroendocrine tumors (NETs) of the lung or pancreas. Treatment of ectopic acromegaly consists of surgical removal of the source of GHRH hyperproduction and in cases where surgery is not an option, somatostatin analogues, pegvisomant, chemotherapy, immunotherapy or radiation therapy are used.

In this article three cases of ectopic acromegaly due to GHRH-producing lung NETs are presented, each of them being notable for a number of features. In the first two cases, clinical symptoms were mild, besides in the second case ectopic acromegaly was accompanied by primary hyperparathyroidism. In the third case ectopic acromegaly was accompanied by pituitary macroadenoma, and after surgical removal of the lung NET remission of acromegaly was not achieved. In all three cases, lung NETs were detected incidentally on radiologic chest screening for other conditions.

KEYWORDS: ectopic acromegaly; neuroendocrine tumors; growth hormone-releasing hormone; primary hyperparathyroidism; pituitary macroadenoma.



АКТУАЛЬНОСТЬ

Акромегалия — тяжелое хроническое нейроэндокринное заболевание, возникающее вследствие избыточной продукции гормона роста (соматотропного гормона, СТГ) [1]. Более чем в 95% случаев причиной акромегалии являются аденомы гипофиза, продуцирующие СТГ (как спорадические, так и семейные формы) [2, 3]. Гораздо реже (менее 5%) встречаются случаи эктопической акромегалии [4]. Термин «эктопическая акромегалия», по сути, объединяет три понятия. Во-первых, это опухоли, продуцирующие гормон роста-рилизинг гормон (соматолиберин, ГРРГ), который, в свою очередь, стимулирует избыточную продукцию СТГ интактным гипофизом. К ним относятся как опухоли гипоталамуса (гамартомы, глиомы, ганглиоцитомы), при которых может развиваться гиперплазия, а затем СТГ-продуцирующая аденома гипофиза, так и нейроэндокринные опухоли (НЭО) или, редко, опухоли не нейроэндокринной природы различной локализации, продуцирующие ГРРГ [5]. Во-вторых, эктопические аденомы гипофиза, продуцирующие СТГ, располагающиеся за пределами турецкого седла — в клиновидной пазухе, пирамиде височной кости, полости носоглотки [6]. В-третьих, экстракраниальные опухоли, продуцирующие СТГ (например, НЭО поджелудочной железы [7], неходжкинская лимфома [8]). Первое описание эктопической акромегалии относится к 1949 г., когда Goldman описал пациента с сочетанием НЭО легкого, опухоли гипофиза и двусторонних образований надпочечников, предположив, что опухоль легкого вырабатывает фактор, стимулирующий рост опухолей в других органах [цитируется по 5]. Роль опухоли легкого как причины акромегалии была впервые доказана Altmann и Schütz, которые в 1959 г. сообщили о пациенте с клиническими проявлениями акромегалии, у которого не наступила ремиссия заболевания после облучения гипофиза, но заметно улучшилось состояние после резекции опухоли легкого [цитируется по 9]. В 1982 г. две независимые группы выделили белок, стимулирующий выработку СТГ (названный ГРРГ), из ткани опухоли поджелудочной железы у двух пациентов с акромегалией [10, 11], что позволило установить причинно-следственную связь между развитием акромегалии и наличием опухоли внегипофизарной локализации.

К 2012 г. Garbu и соавт. опубликовали обзор литературы, суммировавший данные о 53 известных случаях эктопической акромегалии [12], а Ghazy и соавт. — данные о 98 случаях [13]. В 2022 г. Zendran и соавт. опубликовали обзор, суммировавший данные о 127 известных случаях [14]. В целом в 2/3 случаях эктопическая акромегалия выявляется у женщин [13], а основными источниками секреции ГРРГ при эктопической акромегалии являются НЭО легких (типичные и атипичные карциноиды легких) (до 43%) и поджелудочной железы (до 35%) [14]. В единичных случаях могут встречаться феохромоцитомы, параганглиомы, лимфомы, тимомы и некоторые другие опухоли [12–14]. Только в двух случаях ГРРГ-продуцирующие опухоли имели не нейроэндокринную природу (диффузная крупная В-клеточная лимфома [15] и аденокистозная карцинома легкого [16]). Среди интра-

краниальных источников эктопической продукции ГРРГ чаще встречаются смешанные ганглиоцитомы-аденомы гипофиза [14].

Клиническая картина эктопической акромегалии не отличается от таковой при типичной акромегалии, а заподозрить ее можно при отсутствии визуализации аденомы гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга или при выявлении диффузной гиперплазии гипофиза [17]. Сложность диагностики эктопической акромегалии заключается в поиске источника продукции ГРРГ, а основным методом лечения является удаление первичной опухоли [13, 14]. В случае невозможности радикального удаления опухоли могут быть назначены аналоги соматостатина длительного действия, пэгвисомант, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия [13, 14].

В статье приведено описание трех клинических случаев эктопической акромегалии вследствие ГРРГ-продуцирующих НЭО легких, каждый из которых примечателен рядом особенностей. В России клинические случаи эктопической акромегалии ранее описаны не были.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

Случай 1

Пациентка С.Н.Ю. 1962 г.р., впервые госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 58 лет. Считала себя больной в течение 6–7 лет, когда стала отмечать изменение внешности (отечность лица, увеличение размера стоп), снижение веса, общую слабость, раздражительность. При плановом осмотре гинекологом в 2014 г. заподозрена акромегалия, рекомендовано проведение МРТ головного мозга, в ходе которой визуализирована микроаденома гипофиза. В гормональном анализе крови выявлена гиперпролактинемия (исходные данные не предоставлены), была назначена терапия каберголином в дозе 0,25 мг один раз в неделю, на фоне чего достигнута нормализация уровня пролактина. В 2015 г. впервые определены повышенные концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и СТГ, установлен диагноз «Акромегалия». При контрольном обследовании по МРТ в 2016 г. сохранялась микроаденома гипофиза размерами 5х5 мм. С сентября 2016 г. в связи со стойкой нормопролактинемией каберголин отменен, начата медикаментозная терапия акромегалии аналогами соматостатина — октреотидом пролонгированного действия 20 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно, который она получала в течение 6 месяцев. На фоне лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, однако ИФР-1 сохранялся повышенным. В связи с плохой переносимостью октреотида (уплотнение и гиперемия в местах инъекций) терапия была отменена. В декабре 2016 г. вновь выявлена гиперпролактинемия до 1098 мЕд/л, периодически возобновлялась и отменялась терапия каберголином. Динамики размеров аденомы гипофиза на фоне проводимого медикаментозного лечения аналогами соматостатина и каберголином отмечено не было.

В феврале 2017 г. во время плановой флюорографии у пациентки впервые выявлено объемное образование левого легкого. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) описано образование в корне левого легкого с четкими ровными контурами размерами 44x42x50 мм, неоднородной плотности с мелкими включениями кальция, плотностью 32–30 ед.Н. Образование было подозрительно в отношении злокачественного роста, поэтому в мае 2017 г. в онкологическом диспансере по месту жительства выполнена типичная сегментэктомия S4-5 слева, лимфаденэктомия. По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования удаленной опухоли, верифицирована высокодифференцированная НЭО легкого, Grade 1, индекс пролиферации Ki-67 менее 2%, что характерно для типичного карциноида. В послеоперационном периоде пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: возвращение исходного веса (набор массы тела на 18 кг), исчезновение отеков лица, уменьшение общей слабости. При динамическом контроле гормональных показателей достигнута нормализация уровня ИФР-1 и гормона роста. После проведения МСКТ данных за рецидив опухоли не получено. У пациентки сохранялась гиперпролактинемия: уровень мономерного пролактина

составил 1897 мЕд/л, микроаденома гипофиза размерами 4x5x5 мм, пациентка периодически получала терапию каберголином с положительным эффектом и продолжала наблюдаться у эндокринолога с диагнозом «Акромегалия», так как связи между удалением опухоли легкого и достижением ремиссии акромегалии установлено не было.

В 2020 г. у пациентки с акромегалией, микроаденомой гипофиза, НЭО легкого, повышением уровня хромогранина А до 169,12 мкг/л (0–100) был заподозрен синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), в связи чем она направлена на госпитализацию в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В ходе стационарного обследования подтверждена ремиссия акромегалии: ИФР-1 — 177,2 нг/мл (17–238), минимальный уровень гормона роста в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) — 0,274 нг/мл. При физикальном обследовании отмечались мягкие проявления акромегалии (рис. 1). По данным МРТ головного мозга, на границе адено- и нейрогипофиза определялась слабо гиперинтенсивная на T2 и гипоинтенсивная на T1 ВИ структура, убедительно не накапливающая контрастный препарат, шириной 14,4 мм, высотой — до 7,3 мм, передне-задний размер — 2 мм. Образование наиболее

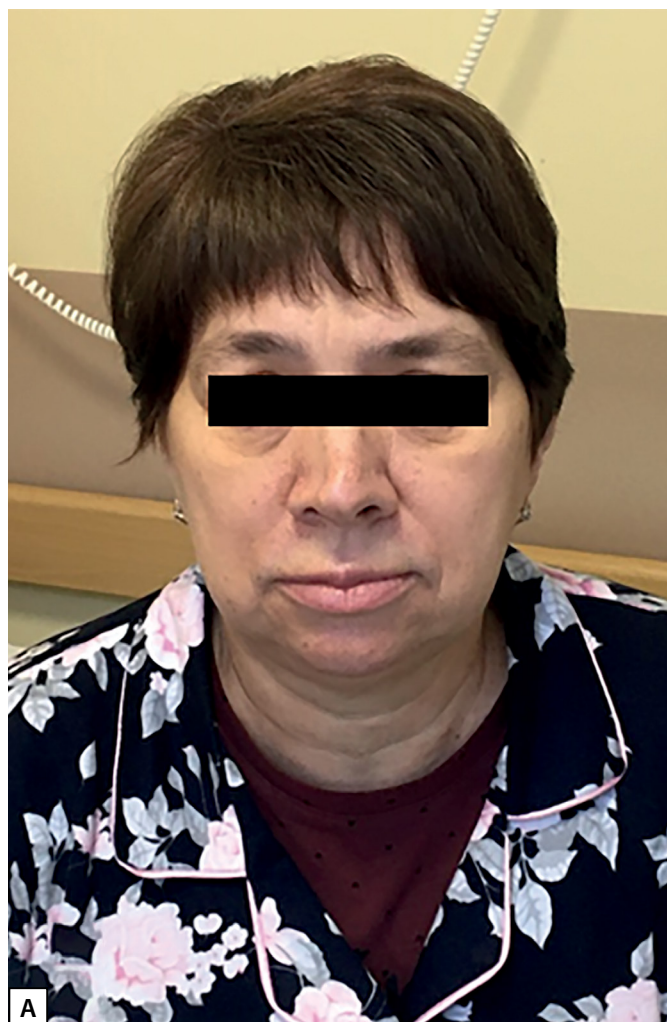


Рисунок 1. Пациентка С.Н.Ю. Типичные изменения внешности при мягкой форме акромегалии в пожилом возрасте: небольшое укрупнение черт лица (А), увеличение кистей (Б).

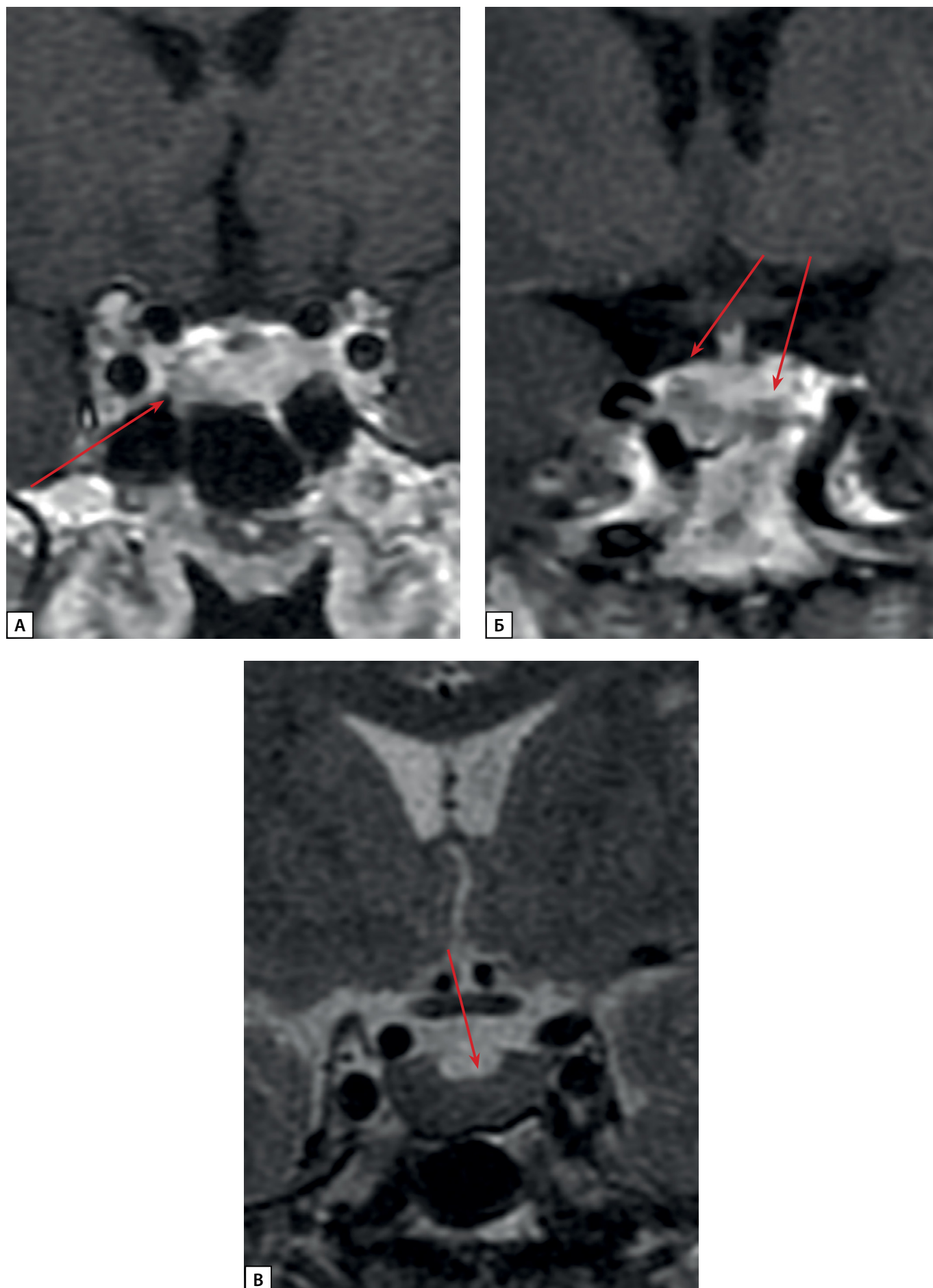


Рисунок 2. МРТ гипофиза пациентки С.Н.Ю., корональная проекция: А. T1 ВИ с контрастным усилением. Микроаденома в левом отделе аденогипофиза (стрелка) Б. T1 ВИ с контрастным усилением. Киста кармана Ратке (стрелки) В. T2 ВИ. Диффузно-сниженный МР-сигнал на T2 ВИ от ткани аденогипофиза (стрелка).

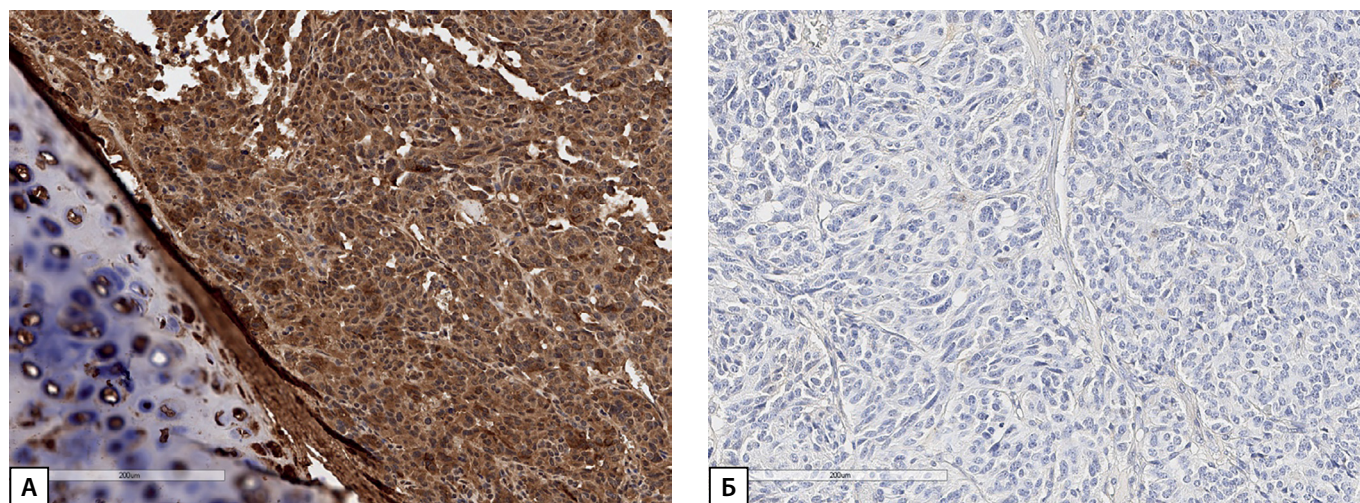


Рисунок 3. Иммуногистохимическое исследование карциноида легкого пациентки С.Н.Ю. (А) — диффузная экспрессия ГРРГ; (Б) — отсутствие экспрессии СТГ. Гистосканы.

соответствовало кисте кармана Ратке. В передне-правом отделе аденогипофиза по контуру дна и правого кавернозного синуса определялся участок слабо сниженного накопления контрастного препарата размерами 5х5,7 мм (микроаденома). Воронка не смещена. Отмечался диффузно сниженный МР-сигнал на T2 В1 (рис. 2). По данным дополнительного ИГХ-исследования, в удаленном карциноиде легкого экспрессии СТГ не обнаружено, выявлена диффузная экспрессия ГРРГ (рис. 3 А, Б).

В рамках обследования на предмет осложнений акромегалии данных за нарушение углеводного обмена не получено (глюкоза крови натощак — 4,88 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки — 5,8 ммоль/л). Учитывая наличие многоузловой зоба в анамнезе, проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы, в ходе которого выявлено увеличение объема до 27,7 мл с множественными узловыми образованиями размерами максимально до 3,8 см в диаметре в правой доле и до 1,3 см — в левой доле щитовидной железы. По данным тонкоигольной пункционной биопсии, подтвержден коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб (Bethesda II). При гормональном обследовании — эутиреоз (ТТГ — 0,565 мМЕ/л, Т4св — 14,1 пмоль/л (9,0–19,0), Т3св — 3,5 пмоль/л (2,6–5,7), кальцитонин — 3,41 пг/мл (0–4,8). Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентки не обнаружено. В ходе колоноскопии исключены новообразования толстой кишки. В связи с жалобами на боли в спине выполнена рентгенография позвоночника, выявлен компрессионный перелом 12-го грудного позвонка, установлен диагноз: «Остеопороз смешанного генеза» и назначена антирезорбтивная терапия.

На фоне отмены каберголина и достижения ремиссии акромегалии обращало внимание сохранение повышения мономерного пролактина до 1116 мЕд/л (64–395). Для исключения возможных вторичных причин повышения уровня пролактина пациентка обследована на предмет гинекологических заболеваний — патологии не обнаружено. Из возможных

причин гиперпролактинемии у пациентки имеется фиброзно-кистозная мастопатия. Учитывая умеренное повышение уровня пролактина, достижение нормопролактинемии на фоне приема небольшой дозы каберголина, отсутствие положительной динамики роста аденомы гипофиза, микроаденома гипофиза расценена как гормонально-неактивная. Учитывая сочетание микроаденомы гипофиза и НЭО легкого, проведено скрининговое обследование на предмет возможных компонентов синдрома МЭН-1: данных за первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), объемные образования поджелудочной железы, надпочечников не получено. Анализ крови на хромогранин А — 2,1 нмоль/л (менее 2).

В 2022 г. пациентка продолжила наблюдение в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: сохранялась стойкая ремиссия акромегалии, наблюдалась положительная динамика минеральной плотности костной ткани после введения золедроновой кислоты.

Случай 2

Пациентка Д.И.Е. 1959 г.р., впервые госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 60 лет с жалобами на выраженную общую слабость, головные боли, боли в суставах, потливость, снижение массы тела, отеки лица. Пациентка считала себя больной в течение последних двух лет, когда при обследовании после перенесенного гриппа было выявлено повышение глюкозы в крови до 9,3 ммоль/л, в последующем показатели гликемии нормализовались и была рекомендована диетотерапия. В связи с общим недомоганием пациентка обратилась к эндокринологу по месту жительства, и при обследовании было выявлено повышение уровня ИФР-1 до 349 нг/мл (норма до 200). По МРТ головного мозга отмечалась выраженная неоднородность структуры аденогипофиза слева, где нельзя было исключить аденому гипофиза. Центральнo отмечалась гиперинтенсивная на T2 В1 структура размерами 3,8х1,5 мм, не накапливающая контрастный препарат

(киста кармана Ратке). МР сигнал от аденогипофиза был нерезко снижен на T2 ВИ (рис. 4 а, б).

При госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России подтверждена активная стадия акромегалии: ИФР-1 591,1 нг/мл (15–230), при проведении СТГ в ходе ПГТТ минимальное значение СТГ 2,53 нг/мл. Примечательно, что клинические признаки акромегалии были неярко выражены: небольшая отечность лица и утолщение носа и пальцев рук. Также при обследовании впервые верифицирован диагноз ПГПТ: выявлено повышение уровня паратгормона до 78,8 пг/мл (15–65), кальций общий 2,51 ммоль/л (2,15–2,55), при ультразвуковом исследовании околощитовидных желез

выявлено образование правой нижней околощитовидной железы 1,2x0,5x0,7 см. Из осложнений ПГПТ выявлена остеопения в 33% лучевой кости до -2,0 SD по T-критерию. В феврале 2019 г. проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. При проведении СТГ в ходе ПГТТ в раннем послеоперационном периоде максимальное подавление СТГ составило 0,89 нг/мл. После проведенного нейрохирургического вмешательства на гипофизе доставленный операционный материал был представлен тканью аденогипофиза с обширными полями оксифильных клеток, заподозрено наличие опухоли гипофиза. Однако на дополнительных срезах с импрегнацией серебром была обнаружена сохранный сеть

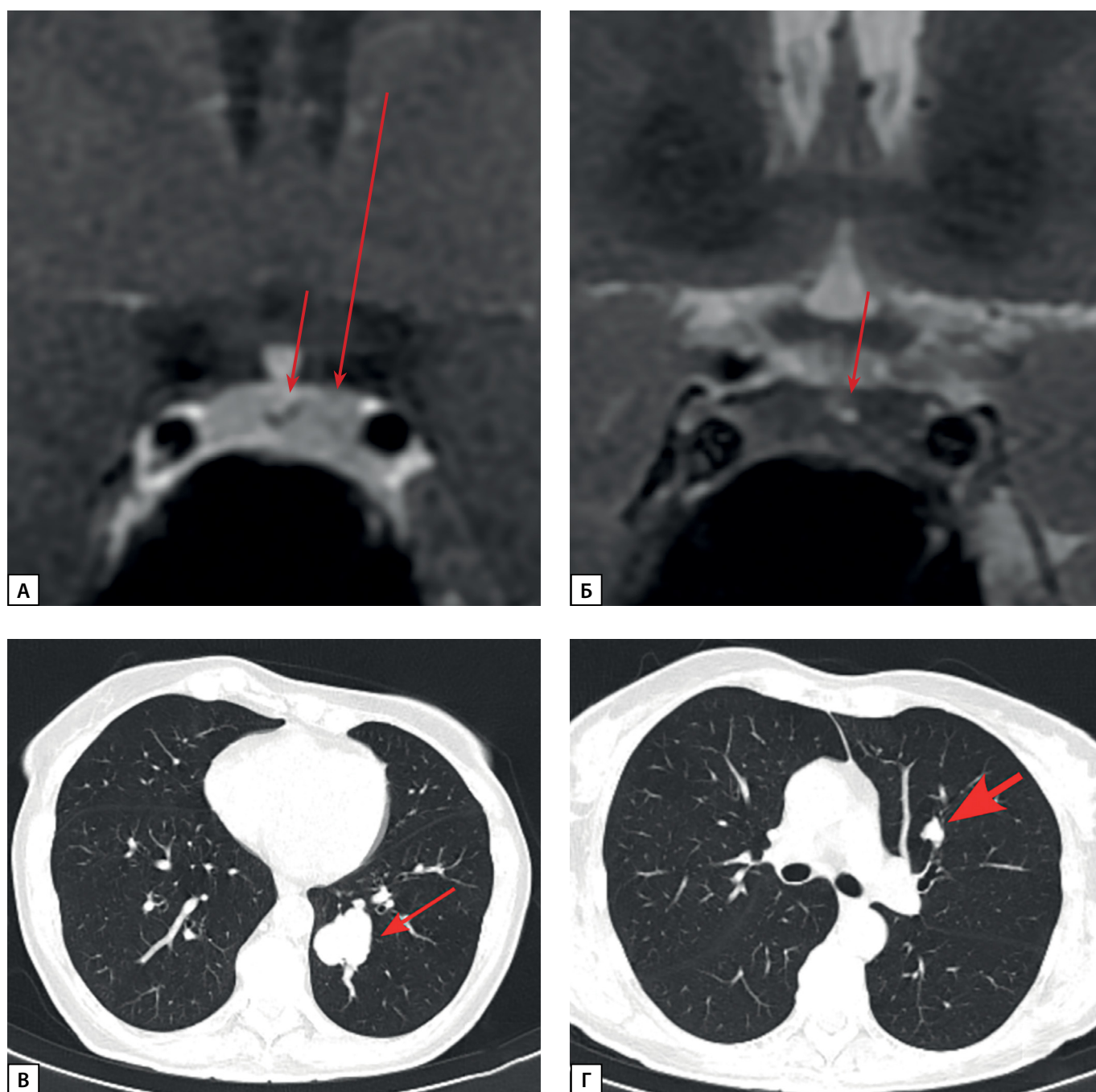


Рисунок 4. МРТ и КТ исследования пациентки Д.И.Е. а) МРТ гипофиза, корональная проекция, T1 ВИ с контрастным усилением. Киста кармана Ратке (стрелка). Зона слабо сниженного накопления контрастного препарата в левом отделе аденогипофиза (длинная стрелка); б) Киста кармана Ратке (стрелка). Диффузно сниженный МР сигнал на T2 ВИ от ткани аденогипофиза; в) МСКТ легких, легочный режим, нативная фаза, аксиальная проекция. Нейроэндокринная опухоль в S10 левого легкого (короткая стрелка); г) МСКТ легких, легочный режим, нативная фаза, аксиальная проекция. Образование в S3 левого легкого с внутри- и перибронхиальным распространением — очаг отсева (толстая стрелка).

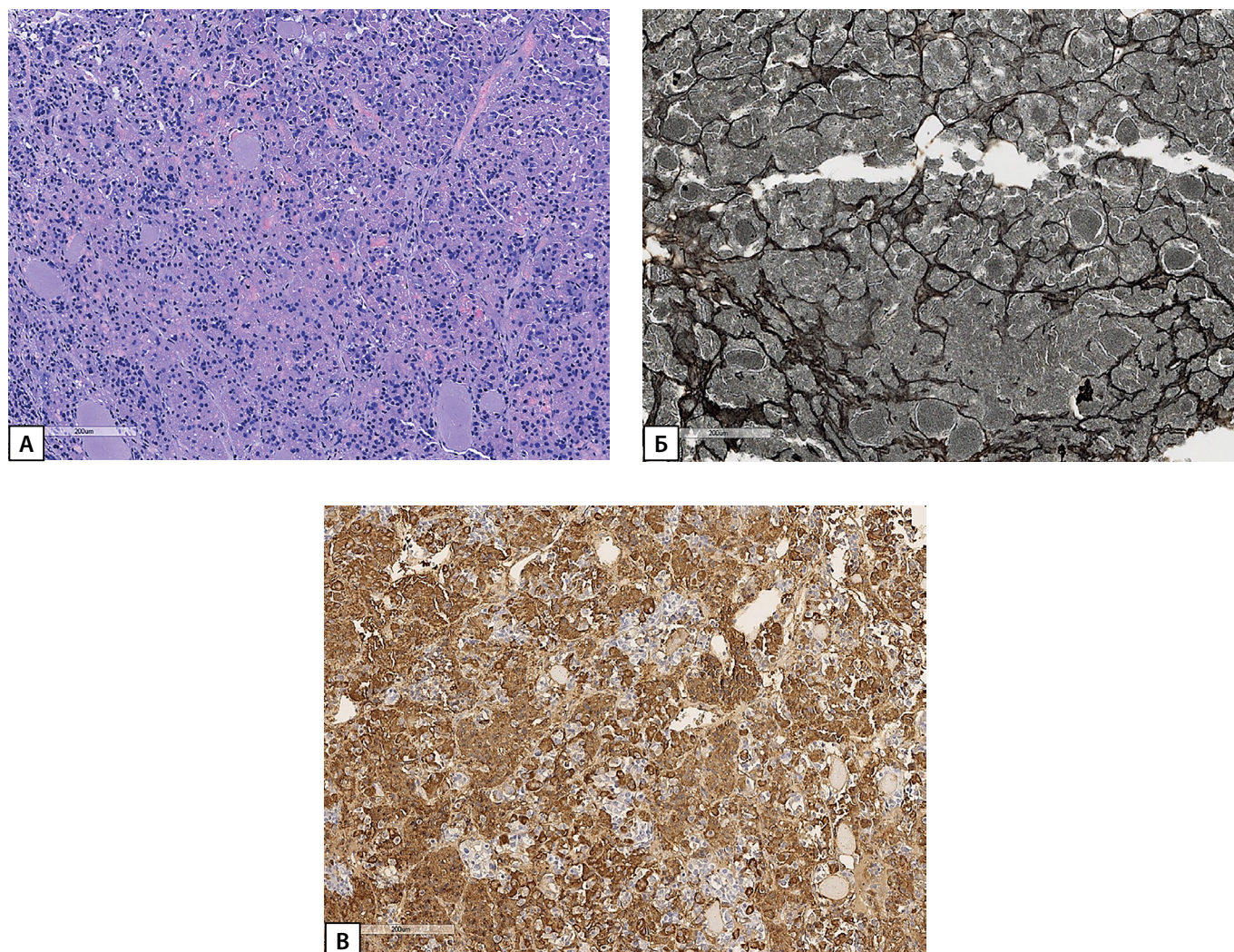


Рисунок 5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала гипофиза пациентки Д.И.Е. (А) — ткань аденогипофиза с обширными полями оксифильных клеток (гематоксилин-эозин). (Б) — сохранная сеть ретикулиновых волокон с расширенными ацинусами (импрегнация серебром). (В) — диффузное окрашивание клеток аденогипофиза СТГ (иммуногистохимическая реакция с антителами к СТГ). Гистосканы.

ретикулиновых волокон с микрофокусами расширенных ацинусов, что соответствует гиперплазии аденогипофиза. При иммуногистохимическом исследовании большинство клеток были иммунопозитивные к СТГ (рис. 5).

С учетом сочетания акромегалии и ПГПТ, с целью исключения синдрома МЭН-1, проведено высокопроизводительное параллельное секвенирование панели генов-кандидатов (*AIP, CASR, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, DICER1, GNAS, CDC73, MEN1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTTG2, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* (общее покрытие кодирующих экзонов: 96,7%)), по результатам которого патологически значимых изменений выявлено не было.

При контроле ИФР-1 через 3 месяца после оперативного вмешательства сохранялось его повышение до 389,2 нг/мл (89–255). При повторной госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России через год после оперативного вмешательства подтверждено отсутствие ремиссии акромегалии: ИФР-1 414,5 нг/мл (17–238). Однако по МРТ головного мозга с контрастом убедительных данных за наличие остаточной ткани аденомы гипофиза получено не было. Была рекомендована терапия октреотидом пролонгированного

действия, на фоне чего отмечалась нормализация уровня ИФР-1 до 196,6 нг/мл (93–224).

В возрасте 61 года пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию, и при проведении МСКТ органов грудной клетки в S10 левого легкого было выявлено объемное образование неправильной формы с четкими, полициклическими контурами размерами 32x32 мм, плотностью 34 ед.Н (рис. 4 в, г). Образование располагалось в просвете заднего базального бронха, а также перибронхиально в паренхиме S10. Определялась частичная консолидация паренхимы сегмента дистальнее образования (субсегментарные ателектазы). В S3 левого легкого определялось второе образование, с четкими неровными контурами, размерами 16x13 мм, плотностью 56 ед.Н. Образование также было расположено в просвете переднего бронха и в паренхиме S3. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. По заключению: образование в S10 левого легкого наиболее соответствует НЭО. Субсегментарные ателектазы в S10 левого легкого дистальнее образования. Образование в S3 — очаг отсева. По месту жительства выполнена видеоторакоскопическая нижняя лобэктомия слева, лимфодиссекция слева. По результатам гистологического

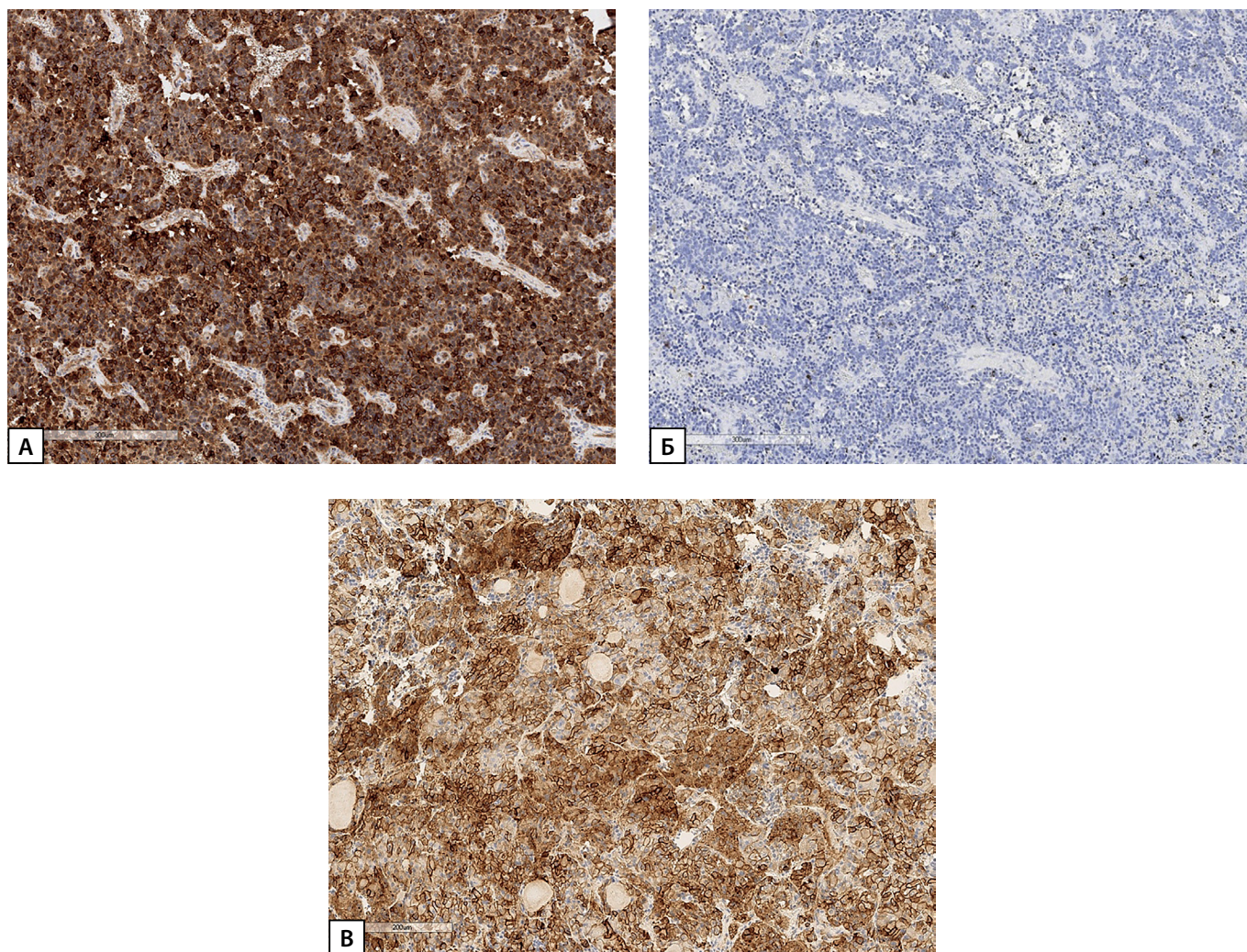


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование карциноида легкого пациентки Д.И.Е. а) диффузная экспрессия ГРПГ; б) отсутствие экспрессии СТГ; в) положительная экспрессия рецепторов соматостатина 2A типа (SSTR 2A) (3 балла). Гистосканы

исследования: атипичный карциноид, Grade 2, максимальный размер опухоли 30 мм. В крае резекции бронха, краях резекции сосудов, висцеральной плевры, а также ни в одном из исследованных образцов опухолевый рост не обнаружен.

В связи с подозрением на эктопическую акромегалию, в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России были пересмотрены гистологические препараты и проведено ИГХ-исследование удаленной опухоли. По заключению: в готовых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в ткани легкого обнаружена опухоль с признаками нейроэндокринной дифференцировки с 2 митозами, признаками инвазивного роста в бронх, 7 лимфоузлов с реактивными изменениями, без элементов опухолевого роста. В готовых гистологических препаратах, окрашенных с антителами к Ki-67, TTF-1, цитокератину AE1/3, CD56, обнаружена экспрессия TTF-1, цитокератина AE1/3, CD56 в клетках опухоли, индекс метки Ki-67=13,2%. При ИГХ исследовании с антителами к ГРПГ наблюдается его очаговая экспрессия в большинстве клеток опухоли умеренной или выраженной интенсивности, реакция к СТГ отрицательная (рис. 6).

Таким образом, на основании результатов гистологического и ИГХ-исследования был установлен диагноз эктопической акромегалии. Было принято решение

о пробной отмене аналогов соматостатина, на фоне чего показатель ИФР-1 оставался в пределах референсных значений (136 нг/мл (17–238)). При позитронно-эмиссионной КТ с ^{68}Ga -DOTATATE/DOTANOC, проведенной через 9 месяцев после оперативного вмешательства, признаков опухолевого роста не выявлено. Спустя 2,5 года после оперативного вмешательства у пациентки сохраняется ремиссия акромегалии. При контрольных обследованиях сохранялось повышение паратгормона до 102,5 пг/мл (15–65), при общем кальции 2,52 ммоль/л (2,15–2,55) и ионизированном кальции 1,33 ммоль/л (1,03–1,29), отсутствии вторичных причин повышения паратгормона. С учетом мягкого течения первичного гиперпаратиреоза (отсутствие остеопороза, мочекаменной болезни, отсутствие снижения скорости клубочковой фильтрации, нормокальциурия), выбрана тактика динамического наблюдения.

Случай 3

Пациентка С.Н.А. 1978 г.р., впервые госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 41 года с жалобами на головную боль, боли в спине, суставах, отечность лица, выпадение волос, увеличение веса, нарушения менструального цикла по типу задержек. Пациентка считала себя больной с возраста 37 лет, когда стала отмечать увеличение стоп

и кистей, носа, онемение кончиков пальцев рук, задержки менструального цикла. В возрасте 40 лет обратилась к эндокринологу по месту жительства, при обследовании заподозрена акромегалия. Отмечено повышение уровня СТГ 8,29 нг/мл (0,5–7), однако данные уровня ИФР-1 на тот момент отсутствовали. По МРТ головного

мозга с контрастным усилением выявлена макроаденома гипофиза с эндо-, супра-анте-, инфра-, латеро- (в левый кавернозный синус, KNOSP III) sellарным ростом, размерами 25х30х33 мм, компримирующая хиазму зрительных нервов (рис. 7а). Тогда же была выявлена железодефицитная анемия, ассоциированная с обильными

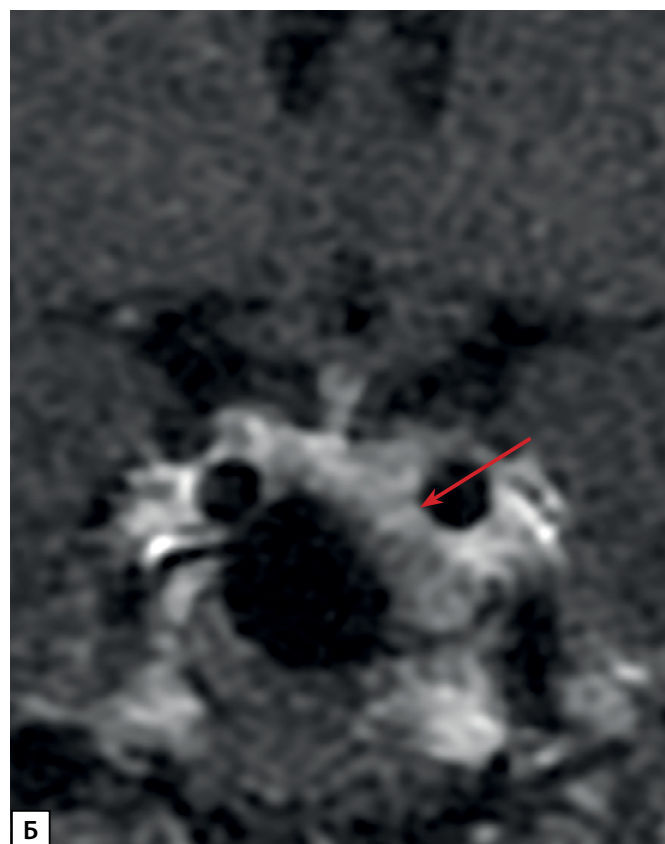
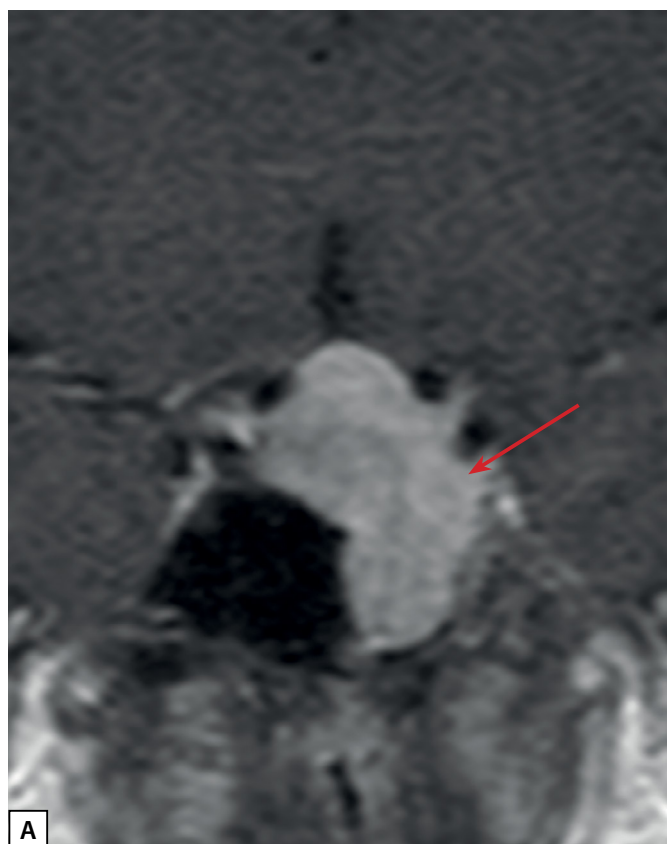


Рисунок 7. МРТ и КТ исследования пациентки С.Н.А. а) МРТ гипофиза до оперативного вмешательства, корональная проекция, T1 ВИ с контрастным усилением. Макроаденома гипофиза (стрелка); б) МРТ гипофиза после оперативного вмешательства, корональная проекция, T1 ВИ с контрастным усилением. Макроаденома гипофиза (стрелка), уменьшение размеров; в) МСКТ легких, легочный режим, артериальная фаза, аксиальная проекция. Нейроэндокринная опухоль в S4 левого легкого (стрелка).

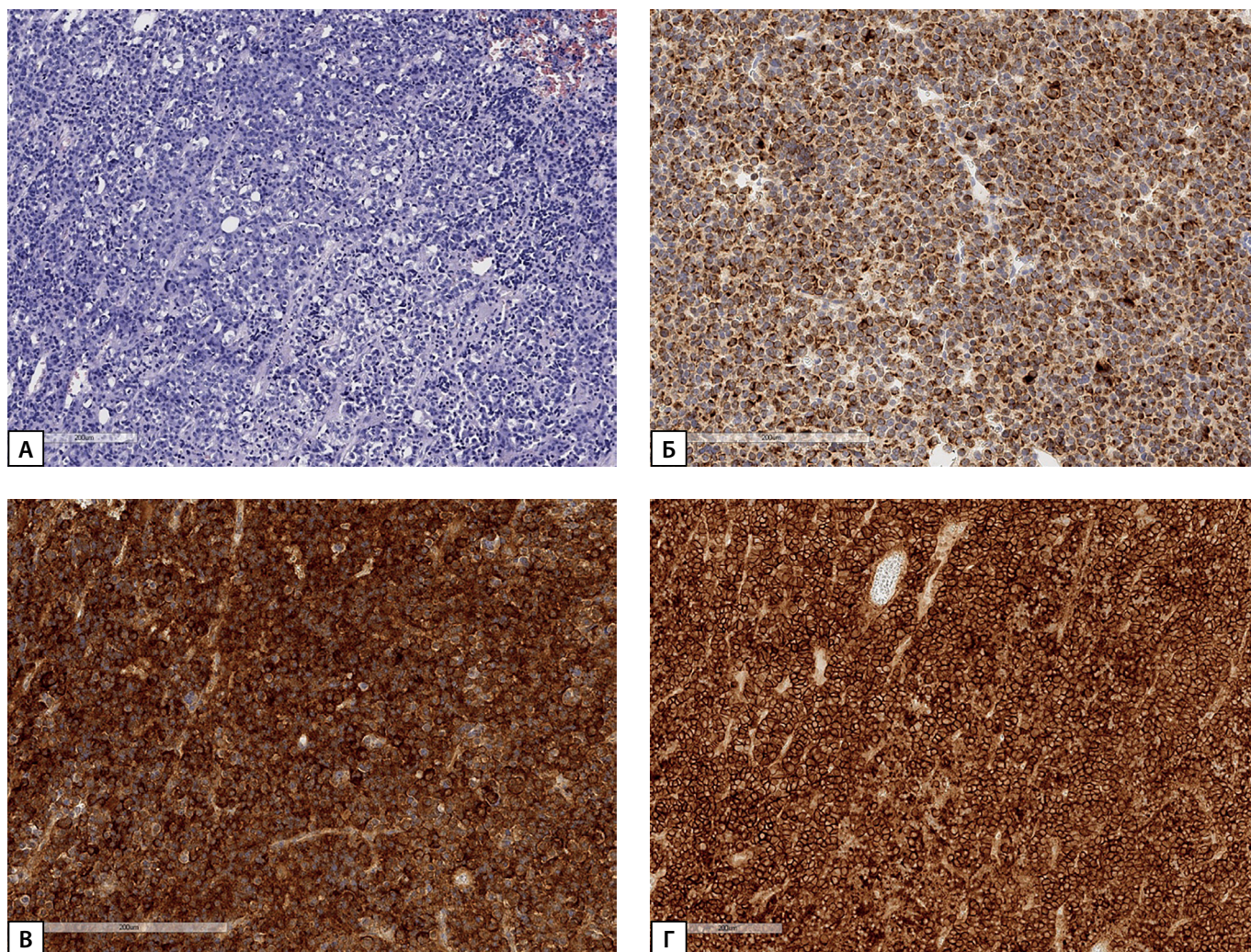


Рисунок 8. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала опухоли гипофиза пациентки С.Н.А. а) опухоль солидного строения из хромофобных клеток (гематоксилин-эозин); б) неравномерное цитоплазматическое окрашивание низкомолекулярным цитокератином, клон CAM 5.2 (иммуногистохимическая реакция); в) диффузная выраженная экспрессия СТГ в клетках опухоли (иммуногистохимическая реакция); г) выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2А типа 12 баллов по IRS (иммуногистохимическая реакция). Гистосканы.

менструациями на фоне миомы матки. По месту жительства в возрасте 41 года проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. По результатам гистологического исследования — «крупноклеточная аденома гипофиза». После операции развился вторичный гипотиреоз, однако ремиссия акромегалии не была достигнута, и пациентка была направлена в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Перед госпитализацией в связи с жалобами на хронический кашель пациентке была выполнена МСКТ органов грудной клетки, где было обнаружено образование верхней доли левого легкого 15х12 мм, расцененное онкологом как доброкачественное на основании КТ-фенотипа.

При госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России во время обследования подтверждена активная стадия акромегалии: ИФР-1 538,9 нг/мл (64–395), отсутствовало подавление СТГ в ходе ПГТТ (минимальное значение — 1,03 нг/мл). По МРТ головного мозга с контрастным усилением в полости турецкого седла (слева), в клиновидных пазухах, больше слева, в левом кавернозном синусе (Knosp III) имеется кистозно-солидное объемное образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат, раз-

мерами вертикальный — 25 мм, поперечный — 25 мм, переднезадний — 30 мм. При сравнении с МР-изображениями до проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии — умеренное уменьшение вертикального размера (расстояние до хиазмы 5 мм), распространение в латеральную часть клиновидной пазухи. По заключению: картина макроаденомы гипофиза с эндо-, инфра-, латеро- (S) селлярным ростом. Пациентка проконсультирована нейрохирургом, выполнена повторная трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В операционном материале получена ткань опухоли гипофиза с иммунофенотипом плотногранулированной соматотропиномы (рис. 8). При проведении СТГ в ходе ПГТТ в раннем послеоперационном периоде отмечено подавление СТГ максимально до 0,6 нг/мл. В последующем по месту жительства в связи с отсутствием подавления СТГ в ходе ПГТТ был назначен октреотид пролонгированного действия в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно. При повторном обследовании в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России через год после операции, на фоне терапии октреотидом пролонгированного действия, сохранялось повышение ИФР-1 до 332,4 нг/мл (51–271). По МРТ головного

мозга с контрастным усилением в полости турецкого седла, с распространением инфраселлярно в клиновидную пазуху, латероселлярно в левый кавернозный синус (KNOSP III), антеселлярно до клеток решетчатого лабиринта имеется кистозно-солидное образование неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастный препарат, максимальными размерами: вертикальный — 18 мм, поперечный — 25 мм, передне-задний — 28 мм. Супраселлярная цистерна не сужена, хиазма зрительных нервов не компримирована. По сравнению с ранее выполненным исследованием — уменьшение объема опухоли (рис. 7б). С учетом отсутствия эффекта от двух проведенных оперативных вмешательств, пациентке было рекомендовано увеличение дозы октреотида пролонгированного действия до 30 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно.

В возрасте 44 лет пациентка была вновь госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для динамического наблюдения. На момент госпитализации получала октреотид пролонгированного действия в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней (доза была увеличена по месту жительства в связи с отсутствием нормализации уровня ИФР-1). При обследовании подтверждено отсутствие медикаментозной ремиссии акромегалии: ИФР-1 300,8 нг/мл (51–271). По МРТ головного мозга с контрастом: в полости турецкого седла, в клиновидных пазухах (с распространением до задних отделов лабиринта), в левом кавернозном синусе сохраняется исходящее из аденогипофиза, неоднородно накапливающее контрастный препарат кистозно-солидное объемное образование неоднородной структуры, прежних размеров, размерами вертикальный — 18 мм, поперечный — 21 мм, переднезадний — 25 мм, без динамики по сравнению с предыдущим исследованием. Учитывая наличие в анамнезе объемного образования легкого, проведена МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением: в паренхиме S4 левого легкого пе-

риваскулярно визуализируется солидное образование с ровными несколько бугристыми контурами, размерами до 15х12х19 мм, умеренно накапливающее контрастный препарат (нативная/артериальная/венозная/отсроченная фазы исследования 13/15/69/79 ед.Н). По заключению: образование наиболее соответствует НЭО (рис. 7в). Проведена бисегментэктомия S4-5 слева с лимфодиссекцией 3, 5, 7, 9 групп. По результатам гистологического исследования: макроскопически на разрезах в толще ткани доли легкого определяется плотный, однородный, бледно-желтый опухолевый узел 1,6х1,5х1,3 см. Микроскопически опухолевый узел представлен плотноклеточным образованием из клеток со скудной слабо эозинофильной, нечетко контурированной цитоплазмой и мелкими овальными однотипными ядрами. Клетки формируют солидно-альвеолярные структуры, очаги некроза отсутствуют. Обнаруживается 3 митоза в 50 полях зрения при увеличении х400. Опухоль вовлекает стенку бронха, подрастает под эпителий его слизистой оболочки, суживает просвет бронха. Узел имеет четкую границу с окружающей легочной тканью, без сформированной псевдокапсулы. При ИГХ-исследовании в клетках опухоли диффузная экспрессия хромогранина А (клон DAK-A3, DAKO), Ki67 (клон SP6, Cell Marque) — ядерная экспрессия менее чем в 1% клеток. По заключению: типичный карциноид левого легкого, Grade 1, с поражением стенки субсегментарного бронха верхней доли, без элементов инвазии в краях резекции и без метастазов в 7 регионарных лимфатических узлах.

С учетом полученных результатов у пациентки была заподозрена эктопическая акромегалия. При проведении ИГХ-исследования выявлена диффузная экспрессия ГРПГ, что подтвердило диагноз эктопической акромегалии (рис. 9).

Однако в послеоперационном периоде сохранялось повышение уровня ИФР-1, что потребовало продолжения терапии аналогами соматостатина. Сравнительные

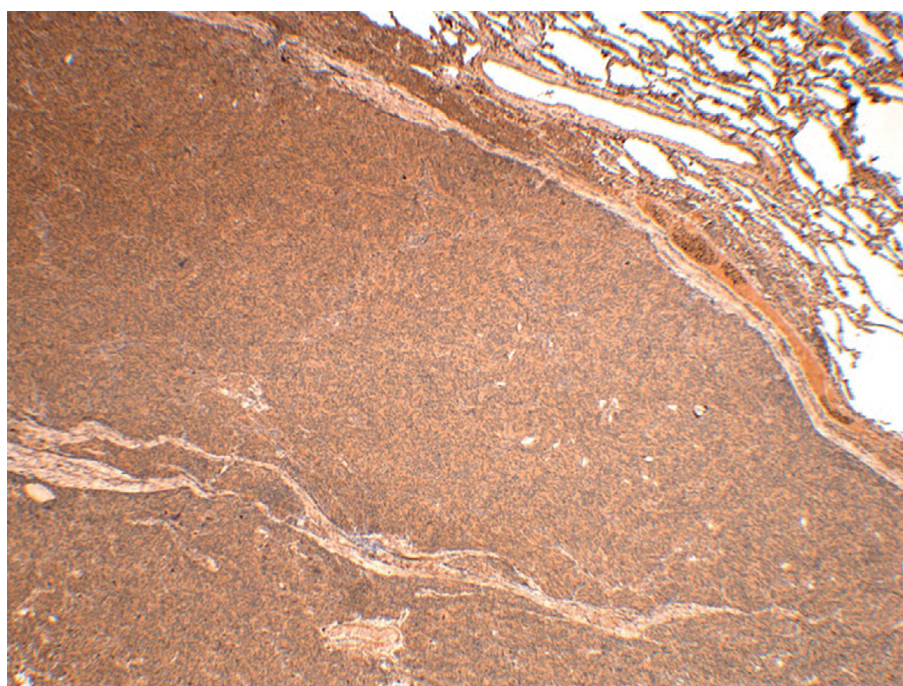


Рисунок 9. Иммуногистохимическое исследование карциноида легкого пациентки С.Н.А. Диффузная экспрессия ГРПГ. Ув 40.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с эктопической акромегалией

	Случай 1	Случай 2	Случай 3
Возраст на момент установления диагноза, лет	58	60	41
Пол	Женский	Женский	Женский
ИФР-1	Нет данных	591,1 нг/мл (15–230)	538,9 нг/мл (64–395)
СТГ базальный	Нет данных	Нет данных	8,29 нг/мл (0,5–7)
Максимальное подавление СТГ в ходе ПГТТ (менее 0,4 нг/мл)	Нет данных	2,53 нг/мл	1,03 нг/мл
Данные МРТ головного мозга	Новообразование гипофиза, соответствует микроаденоме гипофиза и кисте кармана Ратке	Выраженная неоднородность структуры аденогипофиза, подозрение на микроаденому гипофиза, киста кармана Ратке размерами 3,8х1,5 мм	Макроаденома гипофиза с эндо-, супра-, анте-, инфра-, латеро- (в левый кавернозный синус, KNOSP III) селлярным ростом, размерами 25х30х33 мм, компримирующая хиазму
Источник эктопии	Образование в корне левого легкого 44х42х50 мм. Гистологически: высокодифференцированная НЭО легкого, Grade 1, индекс пролиферации Ki-67 менее 2%, что характерно для типичного карциноида	Образование S10 левого легкого 32х32 мм, плотностью 34 ед.Н. В S3 левого легкого очаг отсева с четкими неровными контурами, размерами 16х13 мм, плотностью 56 ед.Н. Гистологически: атипичный карциноид, G2	Образование верхней доли левого легкого 15х12 мм. Гистологически: типичный карциноид левого легкого, Grade 1, с поражением стенки субсегментарного бронха верхней доли, без элементов инвазии в краях резекции и без метастазов в 7 регионарных лимфатических узлах

характеристики описанных случаев с эктопической акромегалией представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье описаны три клинических случая эктопической акромегалии у женщин вследствие НЭО легких, что согласуется с данными литературы о том, что они являются самой частой локализацией НЭО, продуцирующих ГРРГ, и что чаще заболевание встречается у женщин [13, 14]. Каждый случай примечателен рядом особенностей. В случае 1 отмечалось снижение веса, что нехарактерно для акромегалии, но может быть симптомом НЭО. Случай 2 характеризовался мягкими клиническими проявлениями акромегалии, хотя, как было указано выше, считается, что клинические проявления классической и эктопической акромегалии схожи [17]. У всех трех пациенток диагноз эктопической акромегалии был поставлен постфактум: в первом случае при ретроспективном анализе анамнеза пациентки, во втором и третьем — после ненаступления ремиссии акромегалии после трансназальной аденомэктомии и при случайном выявлении объемных образований легких по поводу других состояний.

Актуальным остается вопрос, на основании каких данных эндокринолог может заподозрить эктопическую продукцию ГРРГ у пациента с клинической картиной

акромегалии. В 2022 г. Potoras и соавт. ретроспективно проанализировали данные МРТ головного мозга у 30 пациентов с эктопической акромегалией с целью выявления отличительных особенностей визуализации гипофиза в таких случаях [17]. По результатам у 24 пациентов была выявлена гиперплазия гипофиза, в двух случаях вертикальный размер гипофиза был несколько увеличен относительно нормы, в четырех случаях размер гипофиза был в норме. На основании анализа снимков МРТ авторы делают вывод, что гипофиз у пациентов с эктопической акромегалией слегка или умеренно увеличен в размерах, гипофиз гипоинтенсивен на T2-взвешенных изображениях, при этом нормальная ткань гипофиза на МРТ не визуализируется. Кроме того, отсутствует инвазия в кавернозные синусы и компрессия хиазмы. Авторы выделяют следующие факторы, на основании которых можно заподозрить эктопическую акромегалию: гипоинтенсивное изображение гипофиза на T2-взвешенных снимках (в 83,3% случаев), гиперплазия гипофиза (80%), средняя высота гипофиза — около 9,5 мм (редко — более 18 мм), нормальная ткань гипофиза не визуализируется, отсутствие инвазии в кавернозные синусы/клиновидную пазуху, отсутствие отклонения ножки гипофиза, отсутствие изменений в дне турецкого седла. Помимо МРТ-характеристик, авторы отмечают, что эктопическая акромегалия чаще встречается у женщин (73,3%), у мужчин заболевание проявляется в более молодом

возрасте. Кроме того, в 50% случаев диагноз акромегалии был установлен раньше диагноза НЭО, самые частые локализации — легкие (56,7%) и поджелудочная железа (33,3%) [17].

Таким образом, отсутствие визуализации аденомы гипофиза у пациента с акромегалией, по данным МРТ, позволяет заподозрить эктопическую акромегалию. Тем не менее ряд работ указывают на то, что это не всегда так. В работе Lonser и соавт. среди 190 пациентов с акромегалией у 6 (3 мужчин и 3 женщин), по данным МРТ головного мозга, не визуализировалась аденома гипофиза, при этом трем пациентам была проведена МРТ по методике VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination), что позволило обнаружить аденому гипофиза 4 мм в диаметре у одного из них. Всем пациентам была проведена эндоскопическая трансназальная ревизия гипофиза, позволившая обнаружить микроаденомы во всех случаях. Морфологическое и ИГХ-исследования подтвердили диагноз соматотропиномы во всех случаях, и у всех пациентов после операции была достигнута биохимическая ремиссия акромегалии [18]. Подобные наблюдения приведены и другими авторами [19].

В описанных нами случаях в первом имелась микроаденома гипофиза (наиболее вероятно, гормонально-неактивная), во втором случае — гиперплазия гипофиза, которая была исходно расценена как микроаденома гипофиза. Только в случае 3 имела место макроаденома гипофиза, что не типично для эктопической акромегалии. Возможно, макроаденома гипофиза сформировалась под длительным воздействием на гипофиз ГРПГ, и это послужило тому, что после хирургического удаления НЭО легкого не наступила ремиссия акромегалии. Случаев сочетания эктопической акромегалии с СТГ-продуцирующими макроаденомами гипофиза у одного пациента нами найдено не было.

Исследование уровня ГРПГ в плазме крови может иметь диагностическую значимость при подозрении на эктопическую акромегалию. Различными исследователями предлагаются следующие уровни концентрации ГРПГ в плазме, при которых можно ее заподозрить: более 300 нг/л [20] или более 250 нг/л [12]. В целом, существуют коммерческие наборы для определения ГРПГ, наиболее часто используемым из которых является ELISA [14]. Однако, учитывая редкость заболевания, небольшую доступность таких наборов, представляется целесообразным проводить топическую диагностику (исследование грудной и брюшной полости) при отсутствии визуализации аденомы гипофиза по МРТ головного мозга исходно, а также при отсутствии послеоперационной ремиссии акромегалии и отсутствии визуализации остаточной опухолевой ткани по МРТ головного мозга после операции.

В двух из трех описанных случаев (случаи 1 и 2) хирургическое лечение (удаление НЭО легких) привело к ремиссии акромегалии. В целом хирургическое лечение является лечением первой линии при эктопической акромегалии, поскольку позволяет полностью удалить источник гиперпродукции ГРПГ. При невозможности радикального удаления опухоли применяют различные другие виды лечения. Аналоги соматостатина длительного действия могут быть использованы в связи с наличием экспрессии соматостатиновых рецепторов 2 типа в НЭО [21]. При отсутствии экспрессии этих рецепторов

в ткани опухоли аналоги соматостатина также могут давать частичный эффект в связи с воздействием на соматотрофы гипофиза, уменьшая выработку СТГ. В некоторых случаях прибегали к лучевой терапии на область гипофиза, а также химиотерапии, иммунотерапии, эмболизации метастазов, назначению пэгвисоманта [14].

Примечательно сочетание эктопической акромегалии и ПГПТ в случае 2. На основании сочетания акромегалии и ПГПТ у пациентки клинически был заподозрен синдром МЭН-1. В обзорной работе Zendran и соавт. указано, что в литературе описано 23 пациента с эктопической акромегалией и синдромом МЭН-1, при этом генетический анализ, подтверждающий диагноз, был проведен у 19 пациентов [14]. Примечательно, что в 18 случаях НЭО локализовалась в поджелудочной железе, в 1 случае — в тимусе, но не в легких. Помимо НЭО поджелудочной железы у большинства пациентов был ПГПТ [14], а у некоторых пациентов также имелись аденомы гипофиза (гонадотропинома [20], СТГ/пролактин-секретирующая аденома гипофиза [12], ноль-клеточная аденома [23]). Таким образом, у пациентов с МЭН-1 диагноз эктопической акромегалии вследствие ГРПГ-продуцирующей НЭО поджелудочной железы может быть затруднен ввиду возможного сочетания с аденомой гипофиза (гормонально-неактивной или с другим типом гормональной активности) в рамках этого синдрома. В целом, сочетание аденомы гипофиза и ПГПТ у одного пациента позволяет клинически верифицировать диагноз синдрома МЭН-1 [24]. При отсутствии выявления мутации в гене *MEN1* данный случай может быть рассмотрен как фенотип синдрома МЭН-1, и крайне редко у таких пациентов могут выявляться мутации в гене *CDKN1B* (синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4)) [25]. У нашей пациентки (случай 2) мутации в генах *MEN1* и *CDKN1B* не были выявлены. Учитывая отсутствие у нее отягощенного семейного анамнеза, а также тот факт, что при акромегалии повышена частота развития некоторых новообразований [27], возможно предположить либо что аденома околощитовидной железы развилась вследствие избыточного воздействия ИФР-1, либо случайное сочетание нескольких эндокринных опухолей у одного пациента.

По состоянию на 1 мая 2023 г. во Всероссийском регистре опухолей гипоталамо-гипофизарной области состоят 5726 пациентов с акромегалией. Исходя из эпидемиологических данных других стран, согласно которым 5% пациентов с акромегалией имеют внегипофизарную причину заболевания [4], более 250 человек, проживающих на территории Российской Федерации, должны иметь акромегалию, обусловленную эктопической секрецией СТГ или ГРПГ. Однако описаний таких пациентов в литературе российских авторов не найдено. К причинам несвоевременной (ретроспективной) диагностики эктопической акромегалии можно отнести низкую осведомленность врачей, в том числе эндокринологов, отсутствие специфических клинических проявлений, недоступность лабораторного измерения ГРПГ, высокую чувствительность НЭО к терапии аналогами соматостатина, отсутствие настороженности врачей в отношении пациентов с акромегалией, не достигших ремиссии заболевания после нейрохирургического лечения при радикальном удалении аденомы гипофиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акромегалия встречается относительно редко в общей популяции, а эктопическая акромегалия в ее структуре — лишь в около 5% случаев. Тем не менее врачам-эндокринологам необходимо заподозрить наличие эктопической акромегалии при отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении диффузной гиперплазии гипофиза, гипоинтенсивной на Т2-ВИ, по данным МРТ головного мозга. Диагностический поиск следует начинать с исключения НЭО легких и поджелудочной железы, а в случае выявления НЭО поджелудочной железы следует заподозрить синдром МЭН-1. Хирургическое лечение является методом выбора, поскольку потенциально позволяет полностью удалить источник гиперпродукции ГРРГ и привести к ремиссии акромегалии. В случае отсутствия ремиссии эктопической акромегалии после хирургического лечения целесообразно

назначение различных вариантов медикаментозного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Беляя Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // *Проблемы Эндокринологии*. 2020; 66(1):93-103. [Belaya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93-103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>
2. Сахнова Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Беляя Ж.Е., Мельниченко Г.А. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и соматотропина (СТГ) в диагностике и мониторинге акромегалии // *Проблемы Эндокринологии*. 2022; 68(1):40-48. [Sakhnova EE, Przhivalkovskaya EG, Belaya ZE, Melnichenko GA. Discordant parameters of insulin-like growth factor 1 and growth hormone in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2022; 68(1):40-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12791>
3. Mamedova E, Vasilyev E, Petrov V, et al. Familial acromegaly and bilateral asynchronous pheochromocytomas in a female patient with a MAX mutation: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:683492. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.683492>
4. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-17>
5. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev*. 1988; 9(3):357-373. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-9-3-357>
6. Ramírez C, Hernández-Ramírez LC, Espinosa-de-los-Monteros AL, et al. Ectopic acromegaly due to a GH-secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2013; 6:411. Published 2013 Oct 12. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-411>
7. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, et al. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med*. 1985; 312(1):9-17. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198501033120103>
8. Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegertstetter V, et al. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2000; 342(25):1871-1876. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422504>
9. Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21(3):575-595
10. Guillemin R, Brazeau P, Böhlen P, et al. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science*. 1982; 218(4572):585-587. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6812220>
11. Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature*. 1982; 300(5889):276-278. doi: <https://doi.org/10.1038/300276a0>
12. Garby L, Caron P, Claustat F, et al. Clinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6):2093-2104. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2930>
13. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine*. 2013; 43(2):293-302. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9790-0>
14. Zendran I, Gut G, Kałużny M, et al. Acromegaly caused by ectopic growth hormone releasing hormone secretion: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:867965. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.867965>
15. Ravindra VM, Raheja A, Corn H, et al. Primary pituitary diffuse large B-cell lymphoma with somatotroph hyperplasia and acromegaly: case report. *J Neurosurg*. 2017; 126(5):1725-1730. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.5.JNS16828>
16. Southgate HJ, Archbold GP, el-Sayed ME, et al. Ectopic release of GHRH and ACTH from an adenoid cystic carcinoma resulting in acromegaly and complicated by pituitary infarction. *Postgrad Med J*. 1988; 64(748):145-148. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.64.748.145>
17. Potorac I, Bonneville JF, Daly AF, et al. Pituitary MRI Features in Acromegaly Resulting From Ectopic GHRH Secretion From a Neuroendocrine Tumor: Analysis of 30 Cases [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Nov 23;107(11):e4332]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):e3313-e3320. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac274>
18. Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, et al. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9):4192-4196. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0570>
19. Khandelwal D, Khadgawat R, Mukund A, Suri A. Acromegaly with no pituitary adenoma and no evidence of ectopic source. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15 Suppl 3(Suppl3):S250-S252. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84878>
20. Scheithauer BW, Carpenter PC, Bloch B, Brazeau P. Ectopic secretion of a growth hormone-releasing factor. Report of a case of acromegaly with bronchial carcinoid tumor. *Am J Med*. 1984;76(4):605-616. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90284-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90284-5)
21. Gola M, Doga M, Bonadonna S, et al. Neuroendocrine tumors secreting growth hormone-releasing hormone: Pathophysiological and clinical aspects. *Pituitary*. 2006; 9(3):221-229. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0267-0>
22. Bertherat J, Turpin G, Rauch C, et al. Presence of somatostatin receptors negatively coupled to adenylate cyclase in ectopic growth hormone-releasing hormone- and alpha-subunit-secreting tumors from acromegalic patients responsive to octreotide. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(5):1457-1464. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.5.7962343>

23. Shintani Y, Yoshimoto K, Horie H, et al. Two different pituitary adenomas in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 associated with growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor: clinical and genetic features. *Endocr J*. 1995; 42(3):331-340. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.42.331>
24. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
25. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. и соавт. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Терапевтический архив. 2014; 86(10):87-91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhialkovskaya EG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014; 86(10):87-91. (In Russ.)]
26. Князева О.В. Предикторы и частота развития новообразований щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с акромегалией: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016 г. [Knyazeva OV. Prediktory i chastota razvitiya novoobrazovaniy shchitovidnoj zhelezy i zheludочно-kishechnogo trakta u pacientov s akromegaliy [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/1diss_knyazeva_v2.pdf?ysclid=lky09llvkf123399757 Ссылка активна на 10.08.2023 г.

Рукопись получена: 17.08.2023. Одобрена к публикации: 14.09.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-9065-7791;
SPIN-код: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

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: bondarenko.ekaterina@endocrincentr.ru

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

Пикунов Михаил Юрьевич, к.м.н. [Mikhail Yu. Pikunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0559-4461>;
SPIN-код: 2337-5066; e-mail: pikunov@ixv.ru

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Бурякина С.А., Бондаренко Е.В., Лапшина А.М., Пикунов М.Ю., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Эктопическая акромегалия вследствие нейроэндокринных опухолей легких: первое описание в России трех клинических случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 66-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13346>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Przhialkovskaya EG, Bondarenko EV, Lapshina AM, Buryakina SA, Pikunov MY, Belaya ZE, Melnichenko GA. Ectopic acromegaly due to bronchial neuroendocrine tumors: the first description in Russia of three clinical cases. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):66-80. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13346>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЭН1-АССОЦИИРОВАННОМ И СПОРАДИЧЕСКОМ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ



© С.В. Пылина*, А.К. Еремкина, А.Р. Елфимова, А.М. Горбачева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в гене-онкосупрессора менина (*MEN1*). Наиболее часто при МЭН1 поражаются околощитовидные железы с развитием первичного гиперпаратиреоза (мПГПТ). Доступные данные о суммарной частоте и выраженности костных нарушений при мПГПТ по сравнению со спорадической формой заболевания (сПГПТ) противоречивы и не позволяют сделать однозначные выводы.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных особенностей костных осложнений в группах мПГПТ и сПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование среди пациентов молодого возраста с ПГПТ в активной стадии заболевания (без паратиреоидэктомии (ПТЭ) в анамнезе). Комплексное обследование включало анализ показателей кальциево-фосфорного обмена, маркеров костного метаболизма и скрининг осложнений ПГПТ. Проводилась оценка минеральной плотности кости (МПК) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в поясничном отделе позвоночника, бедренной и лучевой костях, а также микроархитектоники с использованием трабекулярного костного индекса (ТКИ). Всем пациентам, включенным в исследование, выполнен генетический анализ (секвенирование гена *MEN1* или секвенирование панели генов).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В группу 1 (мПГПТ) было включено 26 пациентов, в группу 2 (сПГПТ) — 30 пациентов, сопоставимых по возрасту: медиана в группе 1 составила 34,5 года [25; 39], в группе 2 — 30,5 года [28; 36], ($p=0,439$, U-тест). В группе 1 была выделена подгруппа 1А ($n=21$), в которую вошли пациенты без гормонально-активных нейроэндокринных новообразований (НЭН) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аденогипофиза. Пациенты из групп мПГПТ и сПГПТ не различались по длительности заболевания: 1 год [0; 3] и 1 год [0; 1] соответственно ($p=0,533$, U-тест). Не было получено различий по основным параметрам минерального обмена, а также частоте почечной патологии. В группе мПГПТ достоверно чаще наблюдались костные нарушения в целом: 54 против 10% в сПГПТ ($p<0,001$; F-тест). Выявлены статистически значимые различия как по абсолютным показателям МПК, так и по значениям Z-критерия в шейке бедренной кости и бедре суммарно, которые были ниже в группе мПГПТ. Данные различия сохраняли значимость при отдельном сопоставлении подгруппы 1А с сПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При мПГПТ костные осложнения заболевания встречаются чаще, чем при спорадической форме заболевания и характеризуются более низкой МПК в бедренной кости независимо от наличия/отсутствия у пациента других гормонально-активных НЭН. Уточнение роли мутации в гене *MEN1* в этих процессах требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; минеральная плотность костной ткани; трабекулярный костный индекс; менин.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE COMPLICATIONS/MANIFESTATIONS IN SPORADIC AND MEN1-RELATED PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

© Svetlana V. Pylina*, Anna K. Eremkina, Alina R. Elfimova, Anna M. Gorbacheva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) — is a rare syndrome with an autosomal dominant inheritance pattern caused by a mutation in the tumor suppressor gene (*MEN1*). Parathyroid involvement is the most common MEN1 manifestation resulting in primary hyperparathyroidism (mPHPT). Data on the prevalence and structure of bone disease in mPHPT compared to sporadic one (sPHPT) are often incomplete and contradictory.

AIM: The purpose of this study was to compare the severity of bone involvement between mPHPT and sPHPT.

MATERIALS AND METHODS: A single-center retrospective study was conducted among young patients in the active phase of PHPT and without prior parathyroidectomy in anamnesis. The analysis included the main parameters of calcium-phosphorus metabolism, bone remodeling markers, as well as an assessment of disease complications. Bone mineral density (BMD) was measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at sites of lumbar spine, femur and radius. Trabecular bone score (TBS) was applied to estimate trabecular microarchitecture. All patients included in the study underwent genetic testing.



RESULTS: Group 1 (mPHPT) included 26 patients, and group 2 (sPHPT) included 30 age-matched patients: the median age in group 1 was 34.5 years [25; 39], in group 2 — 30.5 years [28; 36], ($p=0.439$, U-test). Within group 1, the subgroup 1A ($n=21$) was formed with patients without other hormone-produced neuroendocrine neoplasms (NEN) in the gastrointestinal tract (GI) and the anterior pituitary gland. The duration of PHPT was comparable in both groups: mPHPT — 1 year [0; 3] versus sPHPT — 1 year [0; 1], ($p=0.533$, U-test). There were no differences in the main parameters of calcium-phosphorus metabolism, as well as in the prevalence of kidney complications. In the mPHPT group, bone abnormalities were observed significantly more often compared to sPHPT: 54 vs 10% ($p<0.001$; F-test). Statistically significant differences were revealed both in BMD and in Z-score values of the femoral neck and total hip, which were lower in the mPHPT group. These differences remained significant when comparing subgroup 1A with sPHPT.

CONCLUSION: MEN1-associated PHPT may be accompanied by a more severe decrease in BMD in the femoral neck and total hip compared to sPHPT regardless of the other hormone-producing NEN. Clarifying the role of mutation in the MEN1 gene in these processes requires further study.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; multiple endocrine neoplasia type 1; bone mineral density; trabecular bone score; menin.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием опухолей эндокринных и неэндокринных тканей вследствие гетерозиготной мутации в гене онкосупрессорного белка менина (*MEN1*) [1]. Чаще всего при МЭН1 поражаются околощитовидные железы (ОЩЖ), нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и передней доли гипофиза. Множественные, синхронные или метасинхронные новообразования ОЩЖ, приводящие к первичному гиперпаратиреозу (ПГПТ), развиваются почти у 100% пациентов с мутацией в гене *MEN1* к возрасту 55 лет; опухоли ОЩЖ являются первым клиническим проявлением синдрома примерно в 90% случаев заболевания [2].

К основным отличиям ПГПТ, обусловленного синдромом МЭН1 (мПГПТ), от спорадической формы заболевания (сПГПТ) относят: более молодой возраст манифестации (25 против 55 лет), отсутствие гендерных различий [3], множественное поражение ОЩЖ, гистологически чаще являющееся гиперплазией, а не аденомой [4]. Кроме того, в ряде работ отмечалось более мягкое течение ПГПТ, оцениваемое по сывороточным концентрациям паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция у пациентов с мПГПТ [5–7]. Данные по ПГПТ-ассоциированным осложнениям при МЭН1 остаются неоднозначными. Lourenco DM и соавт. описали высокую распространенность раннего дебюта нефролитиаза у пациентов с МЭН1 (до 86,2% у лиц моложе 30 лет) [8], в другой работе частота нефролитиаза при МЭН1 была сопоставима с сПГПТ [9]. В ряде публикаций сообщалось о более тяжелых костных нарушениях при мПГПТ по сравнению со спорадической формой заболевания. Предположительно, данные различия могут быть связаны с более ранними потерями минеральной плотности кости (МПК) в связи с дебютом заболевания в молодом возрасте и более длительной экспозицией высоких концентраций ПТГ, что приводит к выраженным потерям плотности кортикальной кости. Также рассматривается роль мутации в гене менина в патогенезе костных нарушений. Изучение особенностей костного метаболизма при мПГПТ является важным шагом на пути к персонализации терапевтических подходов в лечении, в частности при мягких формах, рецидиве заболевания или отказе от хирургического вмешательства. Оценка показателей МПК при рентгеновской денситометрии (как наиболее часто используемого метода диагностики снижения МПК ниже ожидаемых значе-

ний) у молодых пациентов с мПГПТ может быть сопряжена с рядом трудностей. Чем моложе пациент, тем сложнее интерпретировать результаты исследования по сравнению с аналогичными измерениями у взрослых. Результаты исследования в популяции детей и подростков могут значительно меняться с течением времени, что будет отражать накопление минеральной плотности по мере увеличения длины и ширины костей. Прирост МПК в норме отмечается на втором и даже третьем десятилетии жизни, когда достигается пик костной массы, потому так важна оценка результатов рентгеновской денситометрии именно в динамике [10]. Еще одна проблема заключается в том, что данные по МПК и риску переломов у пациентов с мПГПТ часто неполные [11] и отражают изменения в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости. Анализ МПК лучевой кости и оценка трабекулярного костного индекса (ТКИ) представлены лишь в нескольких пилотных исследованиях [8, 12]. Кроме того, негативное влияние на МПК, помимо раннего дебюта мПГПТ, влияющего на набор пика костной массы [13], могут оказывать и другие компоненты синдрома (гормонально-активные опухоли ЖКТ, передней доли гипофиза, надпочечников), а также ассоциированные с ними методы хирургического и медикаментозного лечения [14]. Так, недавно Altieri и соавт. [15] продемонстрировали большую частоту снижения МПК у пациентов с МЭН1 и нейроэндокринными новообразованиями (НЭН) ЖКТ, что прежде всего было связано с алиментарной недостаточностью по причине гиперсекреции гастроинтестинальных гормонов, медикаментозной терапии аналогами соматостатина и/или химиотерапии, а также синдрома мальабсорбции после обширных хирургических вмешательств на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе.

Кроме того, ограниченность охвата генетическим скринингом пациентов молодого возраста с ПГПТ не позволяет вовремя идентифицировать лиц с мПГПТ, которые на момент манифестации заболевания не соответствуют клиническим и семейным критериям диагноза МЭН1 [3, 16]. Сочетание вышеуказанных факторов создает предпосылки для гетерогенности и малочисленности оцениваемой выборки ввиду орфанности данного заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать клинико-лабораторные и инструментальные особенности костных осложнений мПГПТ по сравнению со спорадической формой заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование было проведено на базе ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр). В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в Центре с 27.05.2011 по 05.07.2023 гг. и соответствовавшие критериям включения в исследование.

Исследуемые популяции

Целевая популяция — пациенты с верифицированной мутацией в гене *MEN1* и подтвержденным ПГПТ в активной фазе заболевания. Группа сравнения — лица с ПГПТ в активной фазе заболевания без мутации в гене

MEN1, сопоставимые по возрасту. Внутри целевой популяции выделены подгруппы: 1А — наличие ПГПТ с исключением других гормонально-активных опухолей, 1Б — наличие ПГПТ в сочетании с другими гормонально-активными опухолями.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

В данном исследовании использовался метод подбора пар.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование. Итоговая выборка состояла из 56 пациентов (рис. 1).

Общее количество участников исследования n=56

Критерии включения

1. Возраст старше 18 лет.
2. Наличие подтвержденного ПГПТ в активной фазе в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020 г.
3. Наличие результатов секвенирования гена *MEN1*/секвенирования таргетной панели генов.
4. Отсутствие паратиреоидэктомии на момент включения в исследование.
5. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения

1. Отсутствие достаточных данных о клиническом течении ПГПТ (в том числе его костных осложнений).
2. Наличие менопаузы у женщин, возраст старше 50 лет для мужчин.
3. Наличие синдромов тиреотоксикоза, гипотиреоза, гиперкортицизма на момент включения в исследование.
4. Сахарный диабет 1 и 2 типов.
5. Снижение СКФ по EPI < 60 мл/мин/1,73 м².
6. Тяжелые хронические заболевания (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь сердца, сердечная, дыхательная или печеночная недостаточность, онкологические заболевания).
7. Прием препаратов, влияющих на минеральный обмен (препараты кальция, активные метаболиты витамина D, тиазидные диуретики, деносумаб, биофосфонаты, цинакальцет), на момент включения в исследование.
8. Беременность и лактация.

Критерии исключения

Отказ пациента от участия в исследовании.

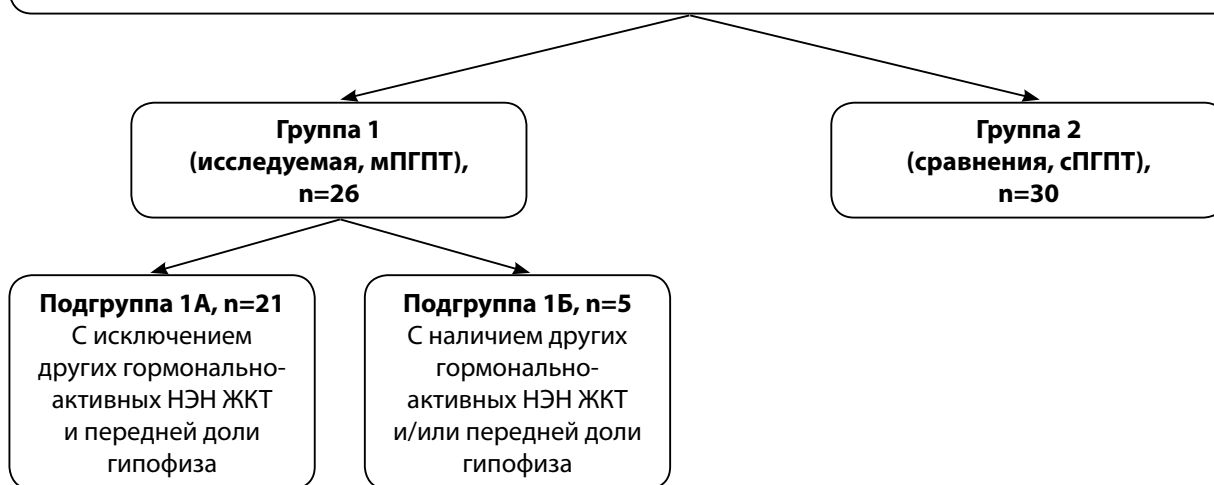


Рисунок 1. Дизайн исследования.

мПГПТ — МЭН1-ассоциированный первичный гиперпаратиреоз с наличием мутации в гене *MEN1*; сПГПТ — спорадическая форма первичного гиперпаратиреоза с отсутствием мутации в гене *MEN1*.

Методы

С использованием автоматического биохимического анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США) получены значения следующих биохимических показателей сыворотки крови: кальция общего (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумина (РИ 34–48 г/л для женщин, РИ 35–50 г/л для мужчин), фосфора (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), креатинина (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), щелочной фосфатазы (РИ 40–150 Ед/л), а также кальция суточной мочи (РИ 2,5–8,0 ммоль/л). Определение интактного ПТГ (РИ 15–65 пг/мл), остеокальцина (РИ для женщин 11–43 нг/мл; для мужчин 14–42 нг/мл) и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, РИ 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) выполнено на электрохемилюминесцентном анализаторе COBAS 6000 (Roche). Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина осуществлялся по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный общий кальций сыворотки крови (ммоль/л) + 0,02 × (40 — измеренный уровень альбумина г/л). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKF) была определена с использованием формулы CKD-EPI 2009.

Для топической диагностики образований ОЩЖ при наличии показаний к хирургическому лечению ПГПТ использовались следующие методы: ультразвуковое исследование околощитовидных желез на аппарате Aplio 500 линейный датчик 14L5, 18L7 и Voluson E8, сцинтиграфия с Tc-99m — Технетрилом (MIBI) на системе ОФЭКТ/КТ Discovery NM/CT 670.

Для скрининга осложнений ПГПТ применялось ультразвуковое исследование почек на аппаратах Voluson E8 (датчиками RAB6-D, C1-5, GE Healthcare), Aplio 500 (датчиком 6C1, Toshiba); измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) и ТКИ на аппаратах Lunar iDXA и Hologic Discovery A (GE Healthcare) в поясничном отделе позвоночника (L5), шейке бедренной кости (FN), бедренной кости суммарно (TH), лучевой кости суммарно (RT) и дистальной трети лучевой кости (R33%). Диагноз фиброзно-кистозного остеоита устанавливался на основе результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) (Revolution CT, Optima CT) или рентгенографическом исследовании (система рентгенодиагностическая с дистанционным управлением Optima RF420).

Генетическое исследование выполнялось двумя способами: 7 пациентам из группы 1 (27%) и 6 пациентам из группы 2 (20%) было проведено массовое параллельное секвенирование панели генов (*AIP*, *AP2S1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *FAM111A*, *GATA3*, *GCM2*, *GNA11*, *GNAS*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKAR1A*, *PRKCA*, *PTEN*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TBCE*) на платформе Illumina методом парно-концевого чтения, остальным пациентам проводилось полное секвенирование гена *MEN1* по методу Сэнгера на приборе Genetic Analyzer 3500 (Thermo Scientific). Пробоподготовка и выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови осуществлялось с использованием автоматической станции Auto-Pure 96 (Allsheng) и набора NucleoSpin96 Blood. Количественная и качественная оценка ДНК выполнялась на спектрофотометре BioSpectrometer (Eppendorf).

Оценка соответствия пациентов критериям включения/невключения осуществлялась на основании данных анамнеза, а также представленной медицинской документации (результаты биохимических и гормональных анализов крови, инструментальных методов исследования).

В дополнение к вышеописанному пациентам проводилась оценка уровня ТТГ (РИ 0,25–3,5 мЕд/л, ARCHITECT I2000SR), глюкозы крови натощак (ГЛК, РИ 3,1–6,1 ммоль/л, ARCHITECT c8000, Abbott). При выявлении отклонений от РИ выполнялся пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) согласно стандартному алгоритму. При выявлении инциденталомы надпочечника или клинических признаков гиперкортицизма выполнялся ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (включение в исследование при подавлении сывороточного кортизола менее 50 нмоль/л).

Топическая диагностика НЭН брюшной полости и забрюшинного пространства осуществлялась с применением МСКТ (Revolution CT, Optima CT), визуализация опухолей гипофиза проводилась в ходе МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (GE SIGNA Pioneer). В рамках биохимического и рентгенологического скрининга компонентов синдрома МЭН1 анализировались следующие показатели: ИФР1 (РИ: 51–271 нг/мл для женщин; 62–230 нг/мл для мужчин; LIAISON) — при наличии отклонений ИФР1 от РИ проводился анализ уровня СТГ (РИ 0,06–6,9 нг/мл, для женщин, 0,02–1,23 нг/мл, для мужчин; LIAISON) с применением ОГТТ (оценка уровня СТГ после перорального приема 75 г глюкозы через каждые 30 минут в течение двух часов); пролактин (РИ 102–496 мЕд/л для женщин; 86–324 мЕд/л для мужчин) — при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии, нарушении менструального цикла и/или выявлении инциденталомы гипофиза; при наличии НЭН ЖКТ, по данным КТ органов брюшной полости, — хромогранин А (РИ <3 нмоль/л; ELISA, DiaSource Diagnostics), гастрин (РИ 13–115 пг/мл, анализ на базе ЦМД — Центра молекулярной диагностики, методом ИХЛА). При наличии специфических жалоб или отклонений уровня гастрина от РИ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus GIF-XP. При необходимости проводилась биопсия слизистой желудка с последующей оценкой морфологического варианта опухоли.

Статистический анализ

Статистический анализ исследуемых групп выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных переменных представлена медианами, первым и третьим квартилем Ме [Q1, Q3], категориальных — абсолютными и относительными частотами (n (%)).

Сравнительный анализ количественных признаков двух независимых групп проведен с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Сравнительный анализ двух независимых групп по категориальным признакам проведен с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Корреляционный анализ выполнен с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости (p-value) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции проблемы

множественных сравнений применялся метод Холма (p0-value). Значения p-value меньше 0,05, но выше уровня статистической значимости интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 17.01.2018 (протокол №1). Протокол исследования и информированного согласия соответствует этическим принципам, принятым в Хельсинской декларации на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и измененным на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп мПГПТ/сПГПТ

В группу 1 были включены 26 пациентов, в группу 2 — 30 пациентов. Обе группы были сопоставимы по возрасту: 34,5 года [25; 39] в группе 1, 30,5 лет [28; 36] в группе 2, ($p=0,439$, U-тест), а также по длительности течения ПГПТ: 1,0 год [0; 3] и 1,0 год [0; 1] соответственно ($p=0,533$, U-тест). В обеих группах преобладали женщины, однако соотношение мужчин и женщин было ниже в группе сПГПТ (1:3 против 1:7,5 $p=0,719$, F-тест). ПГПТ был первым проявлением синдрома МЭН1 у 20 из 26 (77%) пациентов (мПГПТ подгр. А+Б). В подгруппе 1Б ($n=5$), помимо опухолей ОЩЖ, были выявлены следующие гормонально активные образования: пролактинома ($n=4$, 80%); инсулинома ($n=2$, 40%), гастринома ($n=1$, 20%). В группе 2 у двоих пациентов (7%) было обнаружено гормонально неактивное образование гипофиза.

Группы мПГПТ и сПГПТ не различались по основным параметрам кальций-фосфорного обмена, а также по сувороточным концентрациям маркеров костного ремоделирования (табл. 1). В обеих группах отмечалась высокая частота нефролитиаза: в группе 1 — 38%, в группе 2 — 53% ($p=0,295$; F-тест). Частота костных нарушений была достоверно выше среди пациентов с мПГПТ (54 против 10%, $p<0,001$; F-тест).

Фиброзно-кистозный остеоит (ФКО) был выявлен у двух (8%) пациентов из группы мПГПТ. У пациентки 44 лет с максимальным снижением МПК в лучевой кости до $-4,4$ SD по Z-критерию отмечались множественные «бурые» опухоли костей таза, ребер и большеберцовых костей; у молодого пациента 22 лет с максимальным снижением МПК в FN до $-3,0$ SD по Z-критерию «бурые» опухоли локализовались в костях правой голени, левой плечевой кости, левой ключице и левой бедренной кости. В группе сПГПТ ни у одного из включенных пациентов признаков ФКО не наблюдалось. При этом частота низкоэнергетических переломов (внепозвоночных и компрессионных) в обеих группах была сопоставима (табл. 1).

При более детальном анализе состояния костной ткани в различных отделах нами были выявлены статистически значимые различия как по абсолютным показателям МПК, так и по значениям Z-критерия в шейке бедренной кости и бедре суммарно, которые были ниже

в группе мПГПТ. Более того, данные различия сохраняли свою значимость при отдельном сопоставлении подгруппы 1А со спорадической формой заболевания. Расхождения между группами в абсолютных значениях МПК и Z-критерия в поясничном отделе позвоночника и лучевой кости находились на уровне статистических тенденций. Показатели ТКИ в обеих группах были сопоставимы (табл. 1).

Для выявления потенциальной взаимосвязи между тяжестью костных проявлений и отклонениями параметров фосфорно-кальциевого обмена вследствие ПГПТ нами был проведен корреляционный анализ (табл. 2). Статистически значимая отрицательная корреляция установлена между уровнем остеокальцина и МПК лучевой кости суммарно только в группе сПГПТ. Остальные паттерны взаимосвязей в обеих группах были различны и находились на уровне статистических тенденций.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены результаты первого пилотного российского исследования по сравнению костно-метаболических нарушений у пациентов молодого возраста с МЭН1-ассоциированной и спорадической формой ПГПТ в активной фазе заболевания. От аналогичных работ настоящее исследование отличается молекулярно-генетическим подтверждением/исключением диагноза МЭН1, а также введенными при формировании выборок жесткими возрастными ограничениями [6–7, 9, 11–12, 14, 17–18]. В настоящем исследовании различий между группами по показателям кальциево-фосфорного обмена и концентрациям сувороточных маркеров костного метаболизма выявлено не было. При этом в исследовании Eller-Vainicher С. и соавт. концентрации ПТГ ($113,8\pm 69,5$ против $173,7\pm 135$ пг/мл, $p=0,001$) и фосфора ($2,38\pm 0,52$ против $2,56\pm 0,45$ мг/дл; $p=0,003$) были значимо ниже в группе мПГПТ по сравнению с лицами со спорадической формой заболевания [6]. Аналогичный результат в отношении ПТГ был продемонстрирован Kong J. и соавт. (4,0 верхних границ нормы локальной лаборатории при мПГПТ против 9,8 верхних границ при сПГПТ; $p<0,001$), при этом уровень фосфора был ниже в группе сПГПТ ($0,73$ против $0,84$ ммоль/л, $p<0,05$) [21]. В работе Lamas С. и соавт. преобладали мягкие или бессимптомные формы. Уровни ПТГ и кальция не были связаны со степенью снижения МПК. Однако значения ПТГ при мПГПТ были выше при наличии нефролитиаза Me [Q1; Q3] $15,3$ [11,8; 19,9] против $8,9$ [6,8; 12,2] пмоль/л, $p=0,001$ [7].

Отличие результатов нашей работы от ранее опубликованных исследований может быть обусловлено различной длительностью ПГПТ, которая в нашем исследовании составила всего 1 год и была сопоставима в обеих группах ($p=0,533$, U-тест). С другой стороны, по данным Всероссийского регистра, пациенты с сПГПТ и мПГПТ также не различаются по параметрам минерального обмена, плюс наблюдается тенденция к более выраженной гиперкальциемии у пациентов с МЭН1 [19]. Нельзя исключить, что это может быть клинической особенностью российской популяции пациентов с мПГПТ.

Таблица 1. Сравнительный анализ обеих групп по показателям минерального обмена и результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA)

Параметр	мПГПТ подгр. А+В		мПГПТ подгр. А		сПГПТ		МЭН1 (+) гр. А+В vs сПГПТ		МЭН1 (+) гр. А vs сПГПТ	
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	P-value	P0-value	P-value	P0-value
ПТГ, пг/мл	26	131,6 [94,3; 166,8]	21	116,5 [91,8; 158,0]	30	121,3 [106,7; 156,0]	0,967	0,025	0,509	0,010
Са скорр. ммоль/л	23	2,69 [2,62; 2,82]	18	2,67 [2,61; 2,87]	29	2,65 [2,56; 2,76]	0,484	0,008	0,661	0,013
Фосфор, ммоль/л	21	0,79 [0,73; 0,92]	18	0,795 [0,73; 0,98]	30	0,80 [0,72; 0,89]	0,848	0,017	0,733	0,025
СКФ (ЕРІ) мл/мин/1,73 м ²	24	110 [97; 116]	19	110 [95; 117]	29	101 [93; 110]	0,348	0,006	0,342	0,007
Са суточной мочи, ммоль/л	22	8,840 [6,783; 10,682]	17	8,940 [7,500; 10,682]	30	8,156 [5,910; 10,192]	0,529	0,010	0,425	0,008
Остеокальцин, нг/мл	18	55,89 [32,89; 71,79]	15	41,25 [32,28; 71,79]	27	46,73 [34,46; 61,16]	0,635	0,013	0,958	0,050
С-концевой телопептид коллагена 1-типа, нг/мл	17	1,02 [0,75; 1,28]	14	0,97 [0,60; 1,26]	27	0,84 [0,60; 1,2]	0,426	0,007	0,731	0,017
Щелочная фосфатаза Ед/л	19	77 [69; 98]	16	76 [69; 95]	28	72 [50; 83]	0,055	0,004	0,102	0,005
Нефролитиаз	26	10 (38%)	-	-	30	16 (53%)	0,295*	0,006	-	-
Компрессионные переломы позвоночника	26	0 (0%)	-	-	30	1 (3%)	1,000*	0,050	-	-
Внепозвоночные переломы	26	2 (8%)	-	-	30	0 (0%)	0,211*	0,006	-	-
Суммарная частота костных нарушений	26	14 (54%)	-	-	30	3 (10%)	<0,001*	0,002	-	-
МПК г/см ² LS	24	1,016 [0,927; 1,109]	19	1,016 [0,931; 1,110]	27	1,140 [1,069; 1,217]	0,003	0,003	0,008	0,004
Z-критерий LS	24	-1,5 [-1,1; -0,8]	19	-1,4 [-1,9; -0,3]	27	-0,5 [-1,1; 0,0]	0,004	0,003	0,020	0,004
МПК г/см ² FN	25	0,799 [0,705; 0,948]	20	0,804 [0,721; 0,951]	27	0,968 [0,900; 1,071]	<0,001	0,002	0,001	0,003
Z критерий FN	25	-1,5 [-1,9; -1,0]	20	-1,4 [-1,9; -0,8]	27	-0,4 [-0,8; 0,2]	<0,001	0,002	<0,001	0,003
МПК г/см ² ТН	25	0,830 [0,721; 0,922]	20	0,827 [0,725; 0,956]	27	0,975 [0,904; 1,117]	0,001	0,003	0,001	0,003
Z критерий ТН	25	-1,1 [-1,9; -0,4]	20	-1,15 [-1,85; -0,45]	27	-0,4 [-0,8; 0,7]	0,002	0,003	0,001	0,003
МПК г/см ² RT	24	0,579 [0,515; 0,652]	19	0,582 [0,519; 0,674]	29	0,650 [0,596; 0,693]	0,039	0,004	0,140	0,006
Z-критерий RT	23	-1,3 [-2,7; -0,2]	18	-1,1 [-2,6; 0,0]	28	-0,6 [-1,3; 0,2]	0,040	0,004	0,149	0,006
МПК г/см ² R33%	24	0,740 [0,677; 0,840]	19	0,737 [0,679; 0,857]	29	0,828 [0,776; 0,869]	0,017	0,003	0,039	0,004
Z-критерий R33%	23	-1,5 [-2,3; -0,5]	18	-1,6 [-2,3; -0,5]	28	-0,5 [-1,1; -0,1]	0,003	0,003	0,007	0,003
ТКИ (РІ>1,310)	9	1,386 [1,318; 1,448]	6	1,356 [1,318; 1,448]	16	1,487 [1,340; 1,513]	0,095	0,005	0,060	0,005

Примечание: данные представлены медианами, первым и третьим квартилями: [Q1; Q3]. При сравнении показателей использовался критерий Манна-Уитни (U-тест). Статистически значимые различия выделены жирным шрифтом. *Сравнение показателей с использованием точного двустороннего критерия Фишера (p-value; F-тест). Коррекция проблемы множественных сравнений — метод Холма (p0-value). Суммарная частота костных осложнений — снижение МПК по Z-критерию ниже (-2SD). LS lumbar spine (поясничный отдел позвоночника), FN femur neck (шейка бедренной кости), TH total hip (бедренная кость суммарно), RT radius total (лучевая кость суммарно), R33% radius 33% (дистальная треть лучевой кости), ТКИ (трабекулярный костный индекс).

Таблица 2. Корреляционный анализ. Взаимосвязи показателей кальциево-фосфорного обмена с МПК и ТКИ внутри группы 1 и 2

Группа 1 (мПГПТ А+Б)						Группа 2 (сПГПТ)			
Параметры		N	p, метод Спирмена	p ₀	r	N	p, метод Спирмена	p ₀	r
МПК LS г/см ²	Остеокальцин, нг/мл	17	0,020	0,002	-0,56	-	-	-	-
МПК FN, г/см ²	Остеокальцин, нг/мл	18	0,049	0,002	-0,47	-	-	-	-
МПК TH, г/см ²	Щелочная фосфатаза, Ед/л	18	0,016	0,002	-0,56	-	-	-	-
МПК RT, г/см ²	ПТГ, пг/мл	-	-	-	-	29	0,048	0,002	-0,37
	Остеокальцин, нг/мл	-	-	-	-	26	<0,001	0,002	-0,66
МПК R33%, г/см ²	Кальций суточной мочи, ммоль/сут	-	-	-	-	29	0,047	0,002	-0,37
	Остеокальцин, нг/мл	18	0,046	0,002	-0,48	26	0,011	0,002	-0,49
ТКИ	Кальций суточной мочи, ммоль/сут	-	-	-	-	16	0,031	0,002	0,54
	С-концевой телопептид коллагена 1-типа, нг/мл	6	0,050	0,002	0,81	-	-	-	-

Примечание: корреляционный анализ (p, метод Спирмена). Коррекция проблемы множественных сравнений — метод Холма (p₀-value). Жирным цветом выделены статистически значимые взаимосвязи. Остальные параметры находятся на уровне статистической тенденции. LS lumbar spine (поясничный отдел позвоночника), FN femur neck (шейка бедренной кости), TH total hip (бедренная кость суммарно), RT radius total (лучевая кость суммарно), R33% radius 33% (дистальная треть лучевой кости), ТКИ (трабекулярный костный индекс).

В нашем исследовании группы не различались по показателям СКФ, суточной кальциурии; частота структурных нарушений со стороны почек была также сопоставима в обеих группах. Lamers С. и соавт. и Eller-Vainicher С. и соавт. не выявили разницы в распространенности поражения почек в целом между сПГПТ и мПГПТ [6, 20]. Однако в работе Kong J. и соавт. симптомный нефролитиаз все же чаще отмечался среди пациентов с МЭН1 синдромом (60 против 40,2%) [21].

В нашем исследовании частота костных нарушений в группе мПГПТ была значительно выше, чем в группе сПГПТ (54 против 10%) (p=<0,001), что согласуется с данными Song A. и соавт. [12], где эти показатели составили 22,4 против 10,8% соответственно (p=0,002). Coutinho L. и соавт. также выявили высокую частоту костной патологии [5]: снижение МПК ниже ожидаемых по возрасту значений (<-2,0 SD по Z-критерию) при мПГПТ до проведения ПТЭ выявлялось во всех исследуемых областях: в 50% случаев в дистальной трети лучевой кости, в 43,7% случаев в поясничном отделе позвоночника и лучевой кости суммарно, в 25% случаев в шейке бедренной кости и в 18,8% случаев в бедренной кости суммарно.

В соответствии с классическими представлениями о патофизиологии костной ткани, высокий уровень ПТГ оказывает негативное влияние прежде всего на кости с преобладанием кортикального слоя (шейка бедренной кости и лучевая кость), и значимо меньшее — на трабекулярную костную ткань (например, поясничный отдел позвоночника) [21]. Однако, в отличие от результатов

DEXA и гистоморфометрических исследований, оценка ТКИ и периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения (HRpQCT) свидетельствуют о негативных изменениях во всех исследуемых отделах [22].

Так, в исследовании Santos LMD. и соавт. [23] было продемонстрировано, что ПГПТ также приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани (ТКИ при ПГПТ=1,233 против ТКИ в группе контроля=1,280; p=0,044), а по результатам ROC анализа ТКИ<1,187 был ассоциирован с высоким риском позвоночных переломов. Схожие данные были получены Song A. и соавт. [11], где ТКИ при мПГПТ составил 1,22±0,14 против 1,29±0,11 при сПГПТ, p=<0,001.

В исследованиях Eller-Vainicher С. и соавт. и Mathew U. и соавт. более низкие показатели МПК при мПГПТ по сравнению с сПГПТ были выявлены не только в шейке бедренной кости, но и в поясничном отделе позвоночника [6, 18], однако результаты были получены только по суррогатным показателям (Z и T критериям), а не по абсолютным значениям МПК. В исследовании Marini F. и соавт. [10] различий в МПК между группами не было выявлено, что потенциально могло быть связано с возраст-ассоциированным влиянием на костную ткань, поскольку группы не были сопоставимы по данному показателю (мПГПТ 38,9 лет±16,1 против сПГПТ 64,3 лет±14,1 p=<0,01).

Нами было выявлено статистически значимое снижение МПК в шейке бедренной кости и бедре суммарно (табл. 1), как по абсолютным значениям, так и по Z-критерию. Более того, указанные различия выявлены не только

в основной группе мПГПТ, но и в подгруппе 1А. Наличие статистически значимых изменений именно в бедренной кости в дальнейшем (при подтверждении данных на больших выборках) может быть учтено при выборе антирезорбтивных средств с наибольшим влиянием именно на этот отдел. Намечены тенденции в показателях МПК в поясничном отделе позвоночника при сПГПТ и мПГПТ, однако различия не достигли статистической значимости после применения поправки на множественные сравнения. Также мы не выявили статистических различий в значениях по МПК в поясничном отделе позвоночника и ТКИ (ТКИ мПГПТ 1,386 против ТКИ сПГПТ 1,487; $p=0,095$). Таким образом, мы не подтвердили более значимые нарушения микроархитектоники и более тяжелую патологию трабекулярной костной ткани при МЭН1, при этом МЭН1-синдром был ассоциирован с более тяжелым поражением кортикальной ткани бедренной кости. Несмотря на то что при ПГПТ, наряду с классическими отделами [24] при рентгеноденситометрическом исследовании, рекомендовано оценивать МПК в лучевой кости [25], последняя крайне редко используется в исследованиях. Так Lourenço DM. и соавт. при изучении нескольких семей с мПГПТ продемонстрировали, что у лиц младше 50 лет деминерализация дистальной трети лучевой кости характеризуется выраженным снижением МПК по Z-критерию и встречается в 40% случаев, в отличие от шейки бедренной кости (25%) и поясничного отдела позвоночника (23,8%), что согласуется с нашими данными в группе мПГПТ: лучевая кость суммарно (33%), дистальная треть лучевой кости (29%), поясничный отдел позвоночника (24%), шейка бедренной кости (16%).

В нашем исследовании при сравнении мПГПТ/сПГПТ показатели МПК в лучевой кости и поясничном отделе позвоночника не достигли статистической значимости, однако сохранялись на уровне статистической тенденции. С учетом реализованного дизайна (исходно сопоставимых значений возраста и длительности заболевания) это может быть связано с недостаточной мощностью исследования, а статистическая значимость может быть достигнута при увеличении объема выборок.

В исследовании Song A. и соавт. значимых различий по частоте костных осложнений (патологические переломы, фиброзный остеит, остеомалиция и субпериостальная резорбция) в подгруппах мПГПТ/сПГПТ, сопоставимых по возрасту, выявлено не было; изменения встречались в 11,6–12,7% случаев [12]. Аналогичные данные были получены Mathew EU и соавт. (24,9% против 13,0%, $p=0,2$) [18], что согласуется с нашими результатами.

Выявленные различия по частоте костных нарушений между мПГПТ/сПГПТ, особенно при выделении подгруппы 1А, при отсутствии статистически значимых различий по маркерам костного метаболизма, могут свидетельствовать о наличии особых патофизиологических механизмов, обуславливающих природу костных нарушений при синдроме МЭН1. Не исключено непосредственное влияние мутации в гене *MEN1* на остеогенез. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о том, что менин является не только белком-онкосупрессором, но и поддерживает минерализацию костного матрикса на ранних этапах дифференцировки мезенхимальных

клеток в остеобласты [26]. Среди потенциальных механизмов рассматривается участие менина в сигнальном пути костного морфогенетического белка (BMP2); взаимодействие с транскрипционными факторами JunD и RUX2, регулирующими дифференцировку клеток остеобластического ряда на стадии прогениторов [27]. Liu P. и соавт. с использованием животных моделей показали, что дефицит менина приводит к преобладанию остеокластогенеза над остеобластогенезом вследствие увеличения экспрессии интерферон-гамма индуцибельного протеина 10 (CXCL10), который увеличивает активность лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) [28].

Ограничения исследования

Основными ограничениями нашего исследования являются относительно небольшой объем выборок, ретроспективный дизайн, что прежде всего связано с редкостью заболевания. В рамках генетического анализа не всем пациентам было проведено секвенирование панели генов, ассоциированными с редкими наследственными формами ПГПТ. В ряде случаев было использовано только секвенирование гена *MEN1*. В представленном исследовании не проводился анализ уровня 25(ОН)D, так как данный показатель не входит в стандарт обследования больных с ПГПТ.

Направления дальнейших исследований

В качестве направления для дальнейшего исследования нами планируется оценка показателей кальций-фосфорного обмена, а также МПК через 1 год после хирургического лечения ПГПТ в обеих группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного пилотного исследования впервые в российской популяции было наглядно продемонстрировано более частое поражение костной ткани при ПГПТ, ассоциированном с МЭН1 синдромом у молодых пациентов. Наиболее значимые изменения по сравнению со спорадической формой заболевания были отмечены для бедренной кости. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего исследования обозначенной проблемы как для уточнения патогенеза поражения костной ткани при мутации в гене *MEN1*, так и поиска новых мишеней для таргетной терапии, что в будущем позволит персонализировать подходы в лечении для данной категории пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант Министерства науки и высшего образования РФ. 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. Пылина С.В. — сбор и обработка материала, анализ литературных данных, написание основного текста статьи; Горбачева А.М. — сбор и обработка материала, анализ литературных данных; Елфимова А.Р. — статистический анализ данных, дизайн исследования; Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенных правок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr. Rev.* 2020. Nov 28;42(2):133–70. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa031>
- Schaaf L, Pickel J, Zinner K, et al. Developing Effective Screening Strategies in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1) on the Basis of Clinical and Sequencing Data of German Patients with MEN 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Sep 12;115(08):509–17. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-970160>
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep 1;97(9):2990–3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, et al. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Feb 9;17(4):207–24. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
- Coutinho FL, Lourenço Jr DM, Toledo RA, et al. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Apr;72(4):462–8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03672.x>
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. *J Bone Miner Res.* 2009 Jun;44:S275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.484>
- Lamas C, Navarro E, Casterás A, et al. MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish Registry: clinical characteristics and surgical outcomes. *Endocr Connect.* 2019 Oct;8(10):1416–24. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-19-0321>
- Lourenço DM, Coutinho FL, Toledo RA, et al. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2010 Apr 30;25(11):2382–91. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.125>
- Twigt BA, Scholten A, Valk GD, et al. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism: clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Apr 1;8(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-50>
- Galea GL, Lanyon LE, Price JS. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. *Bone.* 2017 Mar;96:38–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.008>
- Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells.* 2021 Jul 26;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>
- Song A, Chen R, Guan W, et al. Trabecular bone score as a more sensitive tool to evaluate bone involvement in MEN1-related primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Aug 4; doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad460>
- Maraghehelli D, Giusti F, Marini F, et al. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: clinical manifestations and genetic bases. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Apr 23;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01380-1>
- Kann PH, Bartsch D, Langer P, et al. Peripheral bone mineral density in correlation to disease-related predisposing conditions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Endocrinol Invest.* 2012 Jun;35(6):573–9. doi: <https://doi.org/10.3275/7880>
- Altieri B, Di Dato C, Modica R, et al. Bone Metabolism and Vitamin D Implication in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Nutrients.* 2020 Apr 8;12(4):1021. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041021>
- Brandi ML, Gagel RF, Angelini A, et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5658–71. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070>
- Wang W, Nie M, Jiang Y, et al. Impaired geometry, volumetric density, and microstructure of cortical and trabecular bone assessed by HR-pQCT in both sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2019 Oct 23;31(1):165–73. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05186-1>
- Mathew UE, Goyal A, Upadhyay AD, et al. Clinical profile and treatment outcomes among patients with sporadic and multiple endocrine neoplasia syndrome-related primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023 Jul;99(5):449–58. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14945>
- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol.* 2023 Jul 3;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>
- Lamers CBHW, Froeling PGAM. Clinical significance of hyperparathyroidism in familial multiple endocrine adenomatosis type I (MEA I). *Am J Med.* 1979 Mar;66(3):422–4. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)91062-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)91062-3)
- Kong J, Wang Q, Nie M, et al. Clinical and Genetic Analysis of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Primary Hyperparathyroidism in Chinese. Zhou Y, editor. *PLOS ONE.* 2016 Nov 15;11(11):e0166634. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166634>
- Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism (PHPT): A Useful Tool? *J Clin Densitom.* 2009 Dec 3 [cited 2023 Oct 6];4(3):283–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.5650040302>
- Santos LMD, Ohe MN, Pallone SG, et al. Trabecular Bone Score (TBS) in Primary Hyperparathyroidism (PHPT): A Useful Tool? *J Clin Densitom.* 2021 Oct;24(4):563–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2021.04.001>
- Vu TDT, Wang XF, Wang Q, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone.* 2013 Jul;55(1):57–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.009>
- Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019 Oct;22(4):453–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001>
- Troka I, Griffanti G, Canaff L, et al. Effect of Menin Deletion in Early Osteoblast Lineage on the Mineralization of an In Vitro 3D Osteoid-like Dense Collagen Gel Matrix. *Biomimetics.* 2022 Jul 22;7(3):101. doi: <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030101>
- Balogh K, Rácz K, Patócs A, et al. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 Nov;17(9):357–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.09.004>
- Liu P, Lee S, Knoll J, et al. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte–osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ.* 2017 Jan 20;24(4):672–82. doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.165>

Рукопись получена: 22.10.2023. Одобрена к публикации: 05.12.2023. Опубликовано online: 28.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пылина Светлана Викторовна [Svetlana V. Pylina MD, Postgraduate];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-2143>; SPIN-код: 1570-9474; e-mail: pylina@icloud.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, Ph.D.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;
SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2669-9457>;
SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Ajnetdinova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460;
e-mail: ajnetdinova.alina@endocrincentr.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Пылина С.В., Еремкина А.К., Горбачева А.М., Елфимова А.Р., Мокрышева Н.Г. Сравнительный анализ костных осложнений при МЭН1-ассоциированном и спорадическом первичном гиперпаратиреозе // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 81-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13385>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pyлина SV, Eremkina AK, Elfimova AR, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. Comparative analysis of bone complications/manifestations in sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):81-90. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13385>

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 И БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Д.В. Куркин^{1,2*}, Д.А. Бакулин¹, Е.И. Морковин², А.В. Стрыгин², Ю.В. Горбунова¹, Е.В. Волотова², А.И. Робертус¹, И.Е. Макаренко^{1,3}, В.Б. Сапарова^{1,3}, Р.В. Драй³, В.И. Петров²

¹Российский университет медицины, Москва, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

³ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия

Прогрессирующее течение сахарного диабета 2 типа (СД2) приводит к необходимости назначения инсулинотерапии у значительной части больных. Как правило инсулинотерапия при СД2 сопровождается набором массы тела и существенным увеличением риска гипогликемий. Однако современные опции, такие как фиксированные комбинации агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и базального инсулина, позволяют минимизировать набор веса и риск гипогликемий, а также позволяют большей доле пациентов достигать индивидуальных целей гликемического контроля без ухудшения параметров безопасности. Данный обзор включает описание рандомизированных клинических исследований, а также результатов реальной клинической практики применения двух существующих на сегодняшний день фиксированных комбинаций арГПП-1 и базального инсулина — иДегЛира и иГларЛикси.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинотерапия, сахарный диабет 2 типа, иДегЛира, иГларЛикси, лираглутид, ликсисенатид, арГПП-1.

FIXED RATIO COMBINATIONS GLP-1RA AND BASAL INSULIN: LITERATURE REVIEW

© Denis V. Kurkin^{1,2*}, Dmitry A. Bakulin¹, Evgeny I. Morkovin², Andrei V. Strygin², Julia V. Gorbunova¹, Elena V. Volotova², Aleksandra I. Robertus¹, Igor E. Makarenko^{1,3}, Valeria B. Saparova^{1,3}, Roman V. Drai³, Vladimir I. Petrov²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

³CJSC «Farm-Holding», Saint-Peterburg, Russia

The progressive nature of type 2 diabetes mellitus leads to the need for insulin therapy in a significant proportion of patients. Very often start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with weight gain and a significant increase of hypoglycemia's risk. However, innovative options, such as fixed ratio combinations of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) and basal insulin, minimize weight gain and hypoglycemia risks and allow a greater proportion of patients to achieve individual glycemic control goals without compromising safety parameters. This review includes a description of the randomized clinical trials, as well as the results of real clinical practice of the use of two currently existing fixed ration combinations of GLP-1RA and basal insulin — iDegLira and iGlarLixi.

KEYWORDS: insulin therapy; type 2 diabetes mellitus; iDegLira; iGlarLixi; liraglutide; lixisenatide; GLP-1RA.

Естественное течение сахарного диабета 2 типа (СД2) характеризуется прогрессирующим снижением функции β -клеток (с потерей примерно 50% на момент постановки диагноза и последующим ухудшением функции примерно на 4–6% в год), что вызывает прогрессирующее же снижение секреции и резерва инсулина [1]. Это явление лежит в основе возникновения потребности в поэтапной интенсификации терапии и назначении инсулинотерапии, при неэффективности таблетированных сахароснижающих препаратов.

В основе текущих рекомендаций по управлению заболеванием лежит достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до 6,5–7,0% или ниже у большинства пациентов при условии, что эти целевые значения достигаются с помощью препаратов, связанных с очень низким риском гипогликемии. Менее строгие целевые значения (<8%) предлагаются для пациентов с тяжелой гипогликемией в анамнезе, огра-

ниченной ожидаемой продолжительностью жизни, выраженными микро- или макрососудистыми осложнениями, сопутствующими или длительно существующими заболеваниями [2].

Для достижения целевого уровня HbA_{1c} рекомендуется использовать последовательное добавление сахароснижающих препаратов, при этом в случае недостижения цели рекомендуется выбирать препараты с высокой сахароснижающей эффективностью, в том числе инсулинсодержащие [2, 3]. Несмотря на эти рекомендации, значительная часть пациентов с СД2, включая тех, кто начал лечение инсулином, не достигает целевых значений гликемического контроля. Согласно данным крупного обсервационного исследования, только 28% европейских и американских пациентов с СД2, ранее не получавших инсулин, достигли уровня HbA_{1c} менее 7% через 24 месяца после начала введения базального инсулина (БИ) [4].

Отчасти такие скромные результаты являются следствием проблемы клинической инертности в отношении старта инъекционной терапии. В ретроспективном когортном исследовании 81 573 пациентов с СД2 из Clinical Practice Research Datalink Великобритании с января 2004 по декабрь 2006 гг. было показано, что старт инсулинотерапии откладывают на несколько лет даже при наличии показаний. При этом период от назначения 2–3 таблетированных препаратов до перевода на инсулинотерапию составляет в среднем 6–7 лет [5]. Важнейшими барьерами для своевременной интенсификации терапии являются страх перед увеличением массы тела и высокий риск возникновения гипогликемий. В настоящее время эти факторы можно скорректировать путем назначения современных опций инсулинотерапии (например, фиксированных комбинаций агонистов рецепторов глюконоподобного пептида-1 (арГПП-1) и БИ) [6].

Еще одной серьезной проблемой является низкая приверженность к терапии, которая встает особенно остро при возникновении потребности в ее интенсификации у пациентов, не достигших цели при терапии БИ.

По всей видимости, именно фактором приверженности обусловлена колоссальная разница в результатах лечения между рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и реальной клинической практикой (РКП) применения базисно-болюсной инсулинотерапии (ББИТ) и предварительно смешанных инсулинов. В анализе, сравнившем результаты 8 рандомизированных клинических исследований, в которых изучались ББИТ ($n=1893$) и готовые смеси инсулинов ($n=1517$), с данными реальной клинической практики, которые были получены из Британской базы данных пациентов, получавших ББИТ ($n=7483$) или смешанные инсулины ($n=10\,744$), было показано, что в среднем снижение HbA_{1c} на ББИТ составило $-0,33\%$ в РКП, тогда как в РКИ эта разница была: $-1,44\%$. Аналогичная картина была показана и при анализе терапии готовыми смесями инсулинов: согласно полученным результатам HbA_{1c} в РКП в среднем снижался на $-0,25\%$, в РКИ на $-1,34\%$ [7].

Интересны также данные интернет-опроса 1250 врачей (600 специалистов, 650 врачей первичного звена), лечащих пациентов с диабетом в Китае, Франции, Японии, Германии, Испании, Турции, Великобритании или США, согласно которым доля врачей, сообщивших, что их пациенты могут успешно самостоятельно корректировать дозы инсулина, составила только $6,2\%$, при этом только $28,9\%$ специалистов были уверены, что их пациенты вводят БИ каждый день [8].

Таким образом, очевидно, что в РКП далеко не все пациенты с СД2 осваивают сложные схемы инсулинотерапии, что ведет к снижению приверженности и ухудшению клинических результатов лечения. В данном случае уменьшение количества инъекций при комбинировании двух компонентов в одной лекарственной форме может также оказывать положительный эффект на исходы терапии.

ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДА

Как уже было упомянуто выше, прогрессирующее течение СД2 рано или поздно приводит к необходимости назначения инсулинотерапии. До 2016 года наиболее приемлемым вариантом старта инсулинотерапии считалось назначение БИ, вводимого 1 или 2 раза в день, что зачастую сопровождалось недостаточно выраженной сахароснижающей эффективностью. Для пациентов с $HbA_{1c} \geq 9\%$ вероятность достижения гликемического контроля с помощью одного лишь БИ очень низка, при этом пациент сталкивался с проблемой набора массы тела и увеличения частоты гипогликемий, что снижает приверженность к терапии [9].

Спустя непродолжительное время после внедрения в клиническую практику арГПП-1 стало очевидно, что именно этот класс препаратов может показать наибольшие преимущества при комбинировании с БИ, поскольку прандиальные арГПП-1 влияют на гликемию после еды и способствуют снижению веса, тогда как БИ в основном нацелен на снижение гликемии натощак (табл. 1) [10].

АрГПП-1 усиливают секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона, способствуя снижению гликемии (инкретиновый эффект), воздействуют на афферентные нейроны блуждающего нерва и/или напрямую на головной мозг, подавляя аппетит и способствуя появлению чувства насыщения. Доказаны выраженные, не связанные с гипогликемическим действием, кардио-, эндотелио- и нейропротективные эффекты арГПП-1, которые реализуются через связь рецептора к ГПП-1 с внутриклеточными сигнальными каскадами, направленными на запуск энергосзатратных анаболических процессов [11], а также стимулируют биосинтез инсулина, пролиферацию β -клеток и ингибируют их апоптоз. АрГПП-1 — это класс лекарственных препаратов, назначение которых обеспечивает не только надежный гликемический контроль и снижение массы тела пациентов, но и сопровождается уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений СД2. Учитывая физиологическую роль, наличие выраженного гипогликемического действия и широкий спектр ценных плеiotропных эффектов (гипофагический, кардио-, эндотелио-, церебро- и панкреопротективный), лекарственная форма (раствор для инъекций) арГПП-1 являются идеальными кандидатами для комбинирования с препаратами БИ для одновременного введения пациентам с СД2.

Преимущества комплексного подхода были показаны в систематическом обзоре 3 рандомизированных клинических исследований ($n=1136$) сравнения режима арГПП-1 + БИ vs базисно-болюсный режим инсулинотерапии, согласно результатам которого терапия комбинацией арГПП-1 + БИ обеспечивала сравнимый с ББИТ контроль гликемии [12].

Таблица 1. Обоснование рациональности комбинации базального инсулина и арГПП-1 [10]

Аналог базального инсулина	Агонисты рецепторов ГПП-1
Простой режим инициации и подбора дозы	Простой режим инициации
Контроль ночной и тощаковой гликемии	Снижение постпрандиальной гликемии
Меньший риск гипогликемии vs инсулины НПХ	Нет увеличения риска гипогликемии
Небольшое увеличение массы тела	Снижение массы тела

Более того, комплементарное действие арГПП-1 и инсулина направлено на различные звенья патогенеза СД2, что потенциально может приводить к реализации широкого спектра плейотропных эффектов и замедлению прогрессии заболевания. Так, например, сегодня известно, что арГПП-1 помимо усиления глюкозозависимой секреции инсулина вызывают усиление чувства насыщения в головном мозге, положительно влияя на функцию миокарда, способствуют замедлению опорожнения желудка, в то время как инсулин способствует ингибированию продукции глюкозы печенью, активации рецепторов инсулина и увеличению утилизации глюкозы в периферических тканях [13, 14]. В недавнем исследовательском анализе Ferranini было показано, что переключение с арГПП-1 на комбинацию арГПП-1 и БИ значительно улучшало все показатели, отражающие функцию β -клеток [15].

Таким образом комбинирование инкретинового компонента и БИ в единой лекарственной форме является логичным и патогенетически обоснованным. Именно поэтому сразу две фармацевтические компании создали фиксированные комбинации арГПП-1 и БИ. Ученые компании «Ново Нордиск» объединили в одной инъекции лираглутид 3,6 мг/мл и инсулин деглудек 100 ЕД/мл (иДегЛира), а разработчики компании «Санофи» соединили инсулин гларгин 100 ЕД/мл и лисисенатид 33 или 50 мкг/мл (иГларЛикси).

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ (ПРОГРАММА LIXILAN, DUAL)

Обе фиксированные комбинации имеют обширную доказательную базу, подтверждающую их эффективность и безопасность при применении как на старте инсулинотерапии, так и в качестве опции для интенсификации после БИ.

иГларЛикси

Препарат иГларЛикси был изучен в программе исследований под названием LixiLan, а также в исследовании SoliMix.

LixiLan-O

В рандомизированном клиническом исследовании LixiLan-O иГларЛикси сравнивался с базальным инсулином и лисисенатидом у пациентов с СД2, не достигших цели на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Согласно полученным результатам, на терапии иГларЛикси было отмечено более выраженное снижение уровня HbA_{1c} от исходных показателей по сравнению с группами иГлар и Ликси (-1,6%; -1,3%; -0,9% соответственно), уменьшение массы тела на фоне терапии иГларЛикси и Ликси составило 0,3 и 2,3 кг соответственно, в то время как в группе иГлар наблюдалось увеличение массы тела в среднем на 1,1 кг (разница 1,4 кг, $p < 0,0001$). Частота эпизодов документированной симптоматической гипогликемии была сходной в группах иГларЛикси и иГлар (1,4 и 1,2 события/пациенто-год) и меньшей в группе Ликси (0,3 события/пациенто-год). При этом терапия иГларЛикси способствовала улучшению контроля постпрандиальной гликемии по сравнению с иГлар и ассоциировалась с существенно меньшей

частотой таких нежелательных явлений, как тошнота (9,6%) и рвота (3,2%), по сравнению с Ликси (24 и 6,4% соответственно). Таким образом, иГларЛикси оказался значительно эффективнее монопрепарата базального аналога инсулина, не уступая по параметрам безопасности в отношении развития гипогликемий, и одновременно показал преимущество по влиянию на массу тела [16].

LixiLan-L

В рандомизированном клиническом исследовании LixiLan-L иГларЛикси сравнивался с увеличением дозы инсулина гларгин 100 ед/мл у пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем на ПССП в комбинации с БИ.

При этом среднее снижение HbA_{1c} к 30-й неделе у пациентов, получавших иГларЛикси, составило -1,1%, а у пациентов в группе лечения инсулином гларгин — -0,6%. При этом среднее изменение массы тела в группе иГларЛикси составило -0,7 кг, а у пациентов, получавших инсулин гларгин, — +0,7 кг.

Таким образом, иГларЛикси оказался эффективнее дотитрации инсулина гларгин с преимуществами по влиянию на массу тела [17].

LixiLan-G

В рандомизированном 26-недельном открытом исследовании LixiLan-G изучалась эффективность иГларЛикси у пациентов с СД2, не достигших цели на терапии ПССП в комбинации с арГПП-1. Пациенты были рандомизированы на продолжение текущей терапии или перевод на иГларЛикси. Через 30 недель в группе иГларЛикси среднее снижение HbA_{1c} составило -1,0%, а у пациентов в группе лечения арГПП-1 -0,4%. Среднее значение снижения гликемии через 2 часа после приема пищи на терапии иГларЛикси составило -4,0 ммоль/л по сравнению с -1,1 ммоль/л в группе арГПП-1 [18].

Интересно, что на основании исследования LixiLan-G было проведено несколько очень любопытных дополнительных исследовательских анализов. В работе Stefano DelPrato было показано, что эффективность иГларЛикси не зависит от сохранности резерва функции β -клеток и продолжительности заболевания [19]. В работе E. Ferrannini 2022 г. было показано, что применение иГларЛикси в течение 26 недель приводит к улучшению ряда параметров, отражающих функцию β -клеток, в том числе чувствительности к инсулину, индекса ранней секреции инсулина и коэффициента потенцирования эндогенного инсулина [15].

SoliMix

Исследование SoliMix стало первым прямым рандомизированным контролируемым исследованием, в котором напрямую сравнивались эффективность и безопасность иГларЛикси и двухфазного инсулина аспарт 30 в качестве варианта интенсификации лечения для пациентов с СД2, не достигших целевых значений HbA_{1c} на терапии БИ в сочетании с одним или двумя ПССП. В этом открытом 26-недельном многонациональном исследовании иГларЛикси показал не меньшую сахароснижающую эффективность и даже статистическое превосходство в снижении HbA_{1c} по сравнению с двухфазным аспартом 30. При этом среднее снижение HbA_{1c} к 26-й неделе

Таблица 2. Результаты основных исследований программы DUAL [22–29]

Номер исследования	DUAL						
	I	II	III	IV	V	VII	VIII
n	1663	413	438	435	557	506	1012
иДегЛира vs.	деглудек/лираглутид	деглудек	лираглутид/эксенатид	плацебо	гларгин	гларгин+аспарт	иГлар
Популяция пациентов с СД2	Инсулин-наивные на ПССП (метформин, пиоглитазон)	БИ+ПССП (метформин, ПСМ или глиниды)	арГПП-1+ПССП	Инсулин-наивные на ПССП (ПСМ+метформин) SU±metformin	Терапия иГлар ≥90 дней до скрининга	Терапия иГлар ≥90 дней до скрининга	Инсулин-наивные на ПССП
начальный HbA _{1c}	8,3%	8,7%	7,8%	7,9%	8,4%	8,2%	8,2%
ΔHbA _{1c}	-1,9% (неделя 26)	-1,9%	-1,3%	-1,5%	-1,8%	-1,5%	-1,9%
Среднее изменение массы тела в группе иДегЛира	-0,5 кг	-2,7 кг	+2,0 кг	+0,5 кг	-1,4 кг	-0,9 кг	+0,5 кг

у пациентов, получавших иГларЛикси, составило -1,3%, а у пациентов в группе лечения двухфазным аспартом 30 — -1,1%. Более того, иГларЛикси продемонстрировал превосходство по влиянию на массу тела (-1,9 кг в сравнении с двухфазным аспартом 30) на 33% меньшую частоту гипогликемий [20]. В исследовании SoliMix также проводился анализ исходов, сообщаемых пациентами по шкалам TRIM-D и GTEE, согласно результатам которого значительно больше пациентов были удовлетворены терапией фиксированной комбинацией (ФК) по сравнению с терапией готовой смесью инсулина [21].

иДегЛира

Препарат иДегЛира был изучен в обширной программе исследований под общим названием DUAL (табл. 2).

DUAL I

DUAL I было открытым рандомизированным исследованием III фазы, в котором оценивалась эффективность препарата иДегЛира у пациентов, не достигших цели на ПССП. Через 52 недели среднее снижение HbA_{1c} в группе иДегЛира превосходило таковое в группе инсулина деглудек на 0,46%, а в группе лираглутида — на 0,65% ($p<0,001$). Кроме того, в группе препарата иДегЛира наблюдалось небольшое снижение массы тела по сравнению со значимым увеличением показателя в группе инсулина деглудек и значимым снижением в группе лираглутида: -0,4; +2,3 и -3,0 кг соответственно [22].

DUAL II

Buse и его коллеги включили в рандомизированное двойное слепое параллельное исследование DUAL II 413 пациентов, не достигших цели на БИ в сочетании с ПССП. В конце 26-недельного исследования среднее изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем составило -1,1% в группе иДегЛира, при этом ФК значительно превосходила по сахароснижающей эффективности

инсулин деглудек ($p<0,0001$). Так как при этом средние суточные дозы инсулина деглудек как в монопрепарате, так и в комбинации с лираглутидом были сопоставимы (в среднем 45 ЕД), это указывает на то, что наблюдаемая разница в результатах лечения была связана с арГПП-1 в составе фиксированной комбинации [23].

DUAL III

В 26-недельном открытом рандомизированном исследовании DUAL III принимали участие пациенты, не достигшие цели на терапии арГПП-1 в сочетании с ПССП, которые были рандомизированы на получение препарата иДегЛира или продолжение текущей терапии арГПП-1 и ПССП.

Согласно результатам исследования, HbA_{1c} снизился в среднем на 1,3% в группе иДегЛира по сравнению с 0,3% у продолжавших терапию арГПП-1 ($p<0,001$). При этом значительно большее число участников в группе иДегЛира достигли целевых показателей HbA_{1c} <7% и ≤6,5%, чем в группе продолживших прием арГПП-1+ПССП [24].

DUAL IV

В исследование DUAL IV включались взрослые пациенты, получавшие производные сульфонилмочевины в сочетании или без сочетания с метформином. За участниками наблюдали в течение 26 недель, оценивая изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем. HbA_{1c} значимо снизился на 1,5% в группе иДегЛира по сравнению со снижением на 0,5% в группе плацебо ($p<0,001$) [25].

DUAL V

В клиническом исследовании DUAL V сравнивалась эффективность препарата иДегЛира с продолжением терапии инсулином гларгин у пациентов, не достигших целей гликемического контроля на терапии инсулином гларгин в сочетании с метформином.

Согласно полученным результатам, препарат иДегЛира превосходил инсулин гларгин как по параметрам сахароснижающей эффективности (оцениваемая разница между группами -0,59%, ДИ от -0,74 до -0,45% ($p < 0,001$), так и по влиянию на динамику массы тела -3,2 кг, 95% ДИ от -3,77 до -2,64; ($p < 0,001$) [26].

DUAL VI

В исследовании DUAL VI Харрис и его коллеги изучили влияние режима титрования на общую эффективность препарата иДегЛира. Пациенты с уровнем HbA_{1c} от 7 до 10% на фоне лечения метформином с пиоглитазоном или без него были рандомизированы на терапию препаратом иДегЛира с титрацией один или два раза в неделю. Согласно полученным результатам, между группами не было статистически значимых различий, за исключением изменения массы тела. По завершении 32-недельного исследования пациенты в группе титрования один раз в неделю потеряли в среднем 1 кг по сравнению с потерей 2 кг в группе титрования два раза в неделю, $p = 0,014$ [27].

DUAL VII

DUAL VII стало первым исследованием, в котором препарат иДегЛира сравнили с базисно-болюсным режимом инсулинотерапии. Согласно полученным результатам, препарат иДегЛира не уступал ББИТ по параметрам сахароснижающей эффективности со средним снижением уровня HbA_{1c} на 1,5% в обеих группах. Однако эти результаты были достигнуты при дозе БИ примерно 40 единиц в группе иДегЛира по сравнению с общей суточной дозой инсулина примерно 80 единиц в группе ББИТ [28].

При этом пациенты, получавшие иДегЛира, снизили массу тела, тогда как в группе ББИТ отмечалось значимое ее увеличение ($p < 0,0001$). Таким образом, терапия иДегЛира приводила к снижению HbA_{1c} сравнимому с таковым на ББИТ, однако при этом с меньшей частотой гипогликемий и снижением массы тела. Все указывает на то, что данная фиксированная комбинация является более привлекательной альтернативой для пациентов, не достигших цели на БИ по сравнению с ББИТ [29, 30].

Влияние на время в целевом диапазоне

Особую ценность имеют данные, отражающие вариабельность гликемии на терапии современными инъекционными опциями. В настоящее время такие данные имеются только относительно препарата иДегЛира.

Согласно результатам расширенного периода исследования DUAL I, применение иДегЛира позволяло большему, чем на терапии лираглутидом, количеству пациентов с СД2 поддерживать гликемию в пределах целевых значений. При этом, по данным непрерывного мониторинга глюкозы, препарат иДегЛира обеспечивал значимое снижение колебаний гликемии ($p = 0,0018$) и постпрандиального прироста уровня глюкозы ($p = 0,0288$) по сравнению с препаратом инсулин деглудек [31].

В другом исследовании 24 пациента с СД2 были распределены случайным образом в перекрестном дизайне для получения либо иДегЛира, либо иДегАсп, а затем — иДегАсп или иДегЛира соответственно. Согласно полученным результатам, время в целевом диапазоне было значительно выше на терапии иДегЛира по сравнению с группой, получавшей иДегАсп [32].

МЕСТО В АЛГОРИТМАХ (ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ADA/EASD 2022)

В 2023 г. увидели свет новые версии важнейших для каждого практикующего эндокринолога документов — дополненный 11-й выпуск национальных алгоритмов медицинской помощи больных СД и международный консенсус ADA/EASD.

Согласно российскому документу, инициация инсулинотерапии возможна с базального инсулина, готовых смесей инсулина, фиксированных комбинаций базального инсулина и арГПП-1, многократных инъекций инсулина короткого действия (ИКД), инсулина ультракороткого действия (ИУКД) и базального инсулина, для интенсификации после базального инсулина рекомендованы готовые смеси, ФК арГПП-1 и БИ и ББИТ. При этом подчеркивается, что фиксированные комбинации БИ и арГПП-1 по сравнению с применением БИ позволяют большей доле пациентов достигать целевого уровня HbA_{1c} без повышения частоты гипогликемий и увеличения массы тела. Также отмечается, что аналогичные преимущества могут получить пациенты, уже находящиеся на БИ, при переводе на фиксированные комбинации БИ и арГПП-1 по сравнению с переводом на готовые смеси инсулина [2].

В обновленной редакции международного консенсуса ADA/EASD 2022 года ФК арГПП-1 и БИ впервые стали рассматриваться как отдельный класс. При этом указано, что фиксированная комбинация базального инсулина и арГПП-1 обладает большей сахароснижающей эффективностью, чем отдельные компоненты, а кроме того, демонстрирует меньшее увеличение веса и более низкую частоту гипогликемий, чем интенсивные режимы инсулинотерапии, и лучшую желудочно-кишечную переносимость, чем монопрепараты арГПП-1. В основном алгоритме сахароснижающей терапии ФК арГПП-1 и БИ рассматриваются как препараты с очень высокой сахароснижающей эффективностью, наравне с другими инсулинами, инъекционными инкретиномиметиками и комбинациями пероральных сахароснижающих препаратов. В схеме выбора инсулинотерапии рекомендуется рассмотреть назначение ФК арГПП-1 и БИ уже на старте инсулинотерапии. В рекомендациях ADA/EASD 2022 г. также признаются преимущества упрощения лечения с помощью комбинированных препаратов. Отдельно отмечается, что сочетание базального аналога инсулина и арГПП-1 в одной инъекции может быть простым способом уменьшить бремя и сложность лечения [3].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, ПОЛУЧЕННЫЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последнее время все большее значение придается доказательствам, отражающим результаты лечения в более релевантной популяции и реальных условиях. Ниже представлены результаты применения обеих фиксированных комбинаций из реальной клинической практики.

иГларЛикси

Препарат иГларЛикси активно изучался во время реальной клинической практики по всему миру. Так, эффективность и безопасность его применения рассматривались в итальянском ретроспективном исследовании

ENSURE. В данном исследовании были сформированы две группы: в 1-й группе в дополнение к иГларЛикси пациенты получали производные сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулин короткого действия, во 2-й группе в сочетании с иГларЛикси пациенты получали метформин и/или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Через 6 месяцев терапии в 1-й группе уровень HbA_{1c} снизился на 0,77%, тогда как во 2-й — на 0,92%. Частота гипогликемии была низкой, серьезных гипогликемических событий на терапии иГларЛикси зафиксировано не было [33].

Невероятно интересный вопрос практического характера лег в основу европейского исследования REALI. В данной работе, включившей 1303 пациентов с СД2, получавших терапию иГларЛикси в течение 24 недель, специалисты пытались оценить, насколько время введения препарата влияет на его эффективность. Участники были разделены на четыре подгруппы в зависимости от времени инъекции: перед завтраком ($n=436$), перед обедом ($n=262$), перед ужином ($n=399$) и те, кто изменил время инъекции ($n=206$). Согласно полученным результатам, численно наибольшее снижение HbA_{1c} наблюдалось у пациентов, применявших препарат до завтрака (1,57%), по сравнению с теми, кто делал это до обеда (1,27%), до ужина (1,42%) или изменявших время инъекции (1,33%). При этом снижение массы тела во всех группах было сопоставимо (на 1,3–2,3 кг). Таким образом, иГларЛикси был эффективен и безопасен независимо от времени применения, однако инъекция перед завтраком способствовала более эффективному гликемическому контролю [34].

Препарат иГларЛикси изучался в условиях реальной клинической практики и в нашей стране. В 2022 г. были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования SOLO, проведенного в г. Москве. В исследование были включены данные электронных медицинских карт 383 взрослых пациентов с СД2 на терапии иГларЛикси. Согласно полученным результатам, терапия иГларЛикси приводила к снижению HbA_{1c} в среднем на 1,74% через 12 месяцев, а также к уменьшению массы тела в среднем на 3,13 кг ($p<0,001$) без увеличения риска гипогликемий по сравнению с исходным уровнем [35].

В Венгерском исследовании рутинной практики иГларЛикси приводил к среднему снижению HbA_{1c} на -1,6 [-1,70; -1,41] за 26 недель. При этом эпизоды гипогликемии отмечались у 9,3% пациентов, и во время исследования не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии [36]. В Румынском мультицентровом (65 исследовательских центров) проспективном неинвазивном открытом исследовании регистра STAR.Ro среднее изменение HbA_{1c} составило $-1,3\pm 1,6\%$ за 24 недели, масса тела снизилась на $1,6\pm 4,0$. Таким образом, в реальной клинической практике терапия препаратом иГларЛикси в течение 24 недель приводила к значительному снижению HbA_{1c} с меньшим риском гипогликемии и положительным влиянием на массу тела у пациентов с СД2 [37].

В недавно опубликованном исследовании SoliComplex (ретроспективный анализ базы данных обращений за медицинской помощью Optum Clinformatics в США) иГларЛикси сравнивался с ББИТ и готовыми смесями по параметрам приверженности и непрерывности терапии. Согласно полученным результатам, терапия фиксированной комбинацией была ассоциирована со значимо бо-

лее высокой непрерывностью и численно более высокой приверженностью терапии, а также меньшей частотой гипогликемии, чем применение базисно-болюсной инсулинотерапии при отсутствии увеличения затрат и ресурсов здравоохранения и при этом со сравнимой сахароснижающей эффективностью (по влиянию на HbA_{1c}) [38].

Интересными представляются также данные недавнего многоцентрового обсервационного исследования, включившего 376 пациентов с СД2, не контролируемым на различных режимах инсулинотерапии: готовые смеси (23,2%), базисно-болюсный режим (30,9%) или БИ+ПССП (37,1%), которых переводили на иГларЛикси или иДегЛира за 6 месяцев до сбора данных. Вне зависимости от исходной терапии отмечалось улучшение показателей гликемического контроля с более выраженным влиянием на массу тела препарата иДегЛира. При этом число пациентов с эпизодами гипогликемии уменьшилось с 24 до 7% после перевода на ФК ($p<0,001$). Комбинированная конечная точка, включающая снижение массы тела и достижение HbA_{1c} ниже 7%, была достигнута у 20,3% пациентов [39].

иДегЛира

Перевод с ББИТ

В обсервационное, проспективное и нерандомизированное исследование были включены пациенты с СД2, которые были переведены с многократных ежедневных инъекций инсулина на комбинацию деглудек/лираглутид по решению врача. Группу сравнения составили пациенты, продолжавшие получать интенсивную инсулинотерапию. Согласно полученным результатам: HbA_{1c} (8,4 против 7,4%; $p<0,0001$) и масса тела (94,1 против 93 кг; $p<0,0001$) были значительно ниже через 6 мес у пациентов, получавших иДегЛира. Улучшение гликемического контроля было достигнуто при применении деглудека/лираглутида, несмотря на снижение общей суточной дозы инсулина [40]. В еще одном ретроспективном когортном Венгерском исследовании терапия иДегЛира в течение 18 мес привела к большему снижению уровня HbA_{1c} и снижению массы тела в сочетании с более низкой частотой гипогликемий по сравнению с интенсивной инсулинотерапией у пациентов с СД2 [41].

Как показали результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в Перудже с февраля 2018-го по апрель 2019 г., иДегЛира продемонстрировал эффективность в реальной клинической практике в снижении уровня HbA_{1c} у самых разных категорий пациентов: не достигших цели на базальном инсулине + ПССП, на аРГПП-1 и интенсивных режимах инсулинотерапии. Полученные данные свидетельствуют о том, что в реальной практике переход на иДегЛира является альтернативным вариантом для пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем или с побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и гипогликемия, от других видов инсулинотерапии [42].

Результаты реальной клинической практики применения иДегЛира в США продемонстрировали, что данная опция терапии приводит к снижению HbA_{1c} в среднем на -0,8% у тех, кто ранее получал БИ, до -1,0% для тех, кто ранее не получал инъекционную терапию ($p<0,0001$ для всех) [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в реальной практике перевод на фиксированную комбинацию арГПП-1 и базального инсулина у пациентов с длительно неадекватно контролируемым СД2 на различных схемах инсулинотерапии может быть эффективной альтернативой сложным режимам в достижении целей гликемического контроля, но при этом с более благоприятным профилем безопасности, повышая приверженность и улучшая клинические результаты лечения. Кроме того, уменьшение количества инъекций при комбинировании двух компонентов в одной лекарственной форме может также оказывать положительный эффект на исходы терапии, а сочетанное действие арГПП-1 и инсулина патогенетической терапии СД2 приводит к реализации широкого спектра плейотропных эффектов и замедлению прогрессии заболевания.

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. Д.В. Куркин — идея и планирование структуры работы; А.И. Робертус, Д.А. Бакулин, Ю.В. Горбунова, В.Б. Сапарова — сбор материала и написание черновика рукописи; Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Е.В. Волотова — редактирование и утверждение финальной версии рукописи; И.Е. Макаренко, Р.В. Драй, В.И. Петров — написание материала по узкоспециализированным разделам, утверждение 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

- Kahn SE. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4047-4058. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7713>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — № 25. — С. 1-231. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY (11th edition). *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-231. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi: <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
- Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1155-1164. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12927>
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
- Santos Cavaia T, Kiriakov Y, Reid T. Primary Care Management of Patients With Type 2 Diabetes: Overcoming Inertia and Advancing Therapy With the Use of Injectables. *Clin Ther*. 2019;41(2):352-367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.015>
- Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, et al. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabet Med*. 2017;34(12):1728-1736. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13518>
- Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x>
- Forst T, Choudhary P, Schneider D, Linetzky B, Pozzilli P. A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3418. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3418>
- Blonde L, Anderson JE, Chava P, Dendy JA. Rationale for a titratable fixed-ratio co-formulation of a basal insulin analog and a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):793-804. doi: <https://doi.org/10.1080/03007795.2018.1541790>
- Тюренок И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях. *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 1. — С. 58-67. [Tyurenkov IN, Bakulin DA, Kurkin DV, Volotova EV. Neuroprotective properties of incretin mimetics in brain ischemia and neurodegenerative diseases. *Problemy endocrinologii*. 2017;63(1):58-67. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763149-58>
- Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2228-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0)
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-57. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Niswender KD. Basal insulin: beyond glycemia. *Postgrad Med*. 2011;123(4):27-37. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2301>
- Ferrannini E, Niemoeller E, Dex T, et al. Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves β -cell function in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1159-1165. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14688>
- Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026-2035. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0917>
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972-1980. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1495>
- Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi Versus Continuing Daily or Weekly GLP-1 RA in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled by GLP-1 RA and Oral Antihyperglycemic Therapy: The LixiLan-G Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2108-2116. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1357>
- Del Prato S, Frias JP, Blonde L, et al. Impact of disease duration and β -cell reserve on the efficacy of switching to iGlarLixi in adults with type 2 diabetes on glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy: Exploratory analyses from the LixiLan-G trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1567-1576. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14068>
- McCrimmon RJ, Al Sifri S, Emral R, et al. SoliMix Trial investigators. Advancing therapy with iGlarLixi versus premix BAsp 30 in basal insulin-treated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(6):1221-1231. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14354>

21. Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J, et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12):2364-2372. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14822>
22. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885-893. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70174-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70174-3)
23. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care.* 2014;37(11):2926-2933. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-0785>
24. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):101-114. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0218-3>
25. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med.* 2017;34(2):189-196. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13256>
26. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, et al. DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(9):898-907. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1252>
27. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):858-865. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12892>
28. Billings LK, Agner BFR, Altuntas Y, et al. The Benefit of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Compared With Basal-Bolus Insulin Therapy is Consistent Across Participant Subgroups With Type 2 Diabetes in the DUAL VII Randomized Trial. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2021;15(3):636-645. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820906888>
29. Aroda VR, González-Gálvez G, Grøn R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):596-605. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30184-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30184-6)
30. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: A randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1399-1408. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13666>
31. King AB, Philis-Tsimikas A, Kilpatrick ES, Langbakke IH, Begtrup K, Vilsbøll T. A Fixed Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) Reduces Glycemic Fluctuation and Brings More Patients with Type 2 Diabetes Within Blood Glucose Target Ranges. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(4):255-264. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0405>
32. Kawaguchi Y, Miyamoto S, Hajika Y, et al. Efficacy of IDegLira Versus IDegAsp Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study by isCGM. *Adv Ther.* 2022;39(6):2688-2700. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02138-w>
33. Candido R, Modugno M, Larosa M, et al. Effectiveness, Safety, and Appropriateness in the Use of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide in Type 2 Diabetes: The ENSURE Retrospective Real-World Study. *Diabetes Ther.* 2023;14(1):77-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01328-7>
34. Haluzik M, Seufert J, Guja C, et al. Effectiveness and Safety of iGlarLixi (Insulin Glargine 100 U/mL Plus Lixisenatide) in Type 2 Diabetes According to the Timing of Daily Administration: Data from the REALI Pooled Analysis. *Diabetes Ther.* 2023;14(4):639-652. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01375-8>
35. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., и соавт. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO. — *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — № 2. — С. 112-119. [Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, Safronova TI, Mishra OA, Magomedova SG. Real world effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study SOLO. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):112-119. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12809>
36. Kis JT, Nagy G, Kovacs G. Effectiveness of iGlarLixi, a Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide, in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2021;12(9):2517-2529. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01128-5>
37. Bala C, Cerghizan A, Mihai BM, et al. Real-world evidence on the use of a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) in people with suboptimally controlled type 2 diabetes in Romania: a prospective cohort study (STAR.Ro). *BMJ Open.* 2022;12(5):e060852. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-060852>
38. Lajara R, Heller C, Pantalone KM, et al. iGlarLixi versus premixed insulin initiation in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: The SoliComplex real-world study. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(5):1249-1260. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14974>
39. Bilic-Curcic I, Cigrovski Berkovic M, Bozek T, et al. Comparative efficacy and safety of two fixed ratio combinations in type 2 diabetes mellitus patients previously poorly controlled on different insulin regimens: a multi-centric observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(8):2782-2793. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28608
40. Persano M, Nollino L, Sambataro M, et al. Real-world study on the effectiveness and safety of basal insulin IDegLira in type 2 diabetic patients previously treated with multi-injective insulin therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):923-931. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24661
41. Szépkúti S, Bandur S, Kovács G, et al. Real-world effectiveness of IDegLira compared with intensified conventional insulin therapy in adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):229. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01139-8>
42. Di Loreto C, Celleno R, Piastrella L, Del Sandak P. IDegLira fixed-ratio combination in the real world: a retrospective observational single-center Italian experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(20):10671-10679. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23425
43. Egede LE, Bogdanov A, Fischer L, et al. Glycemic Control Among Patients Newly Prescribed IDegLira Across Prior Therapy Group in US Real-World Practice. *Diabetes Ther.* 2020;11(7):1579-1589. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00850-w>

Рукопись получена: 25.05.2023. Одобрена к публикации: 10.08.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***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

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

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

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

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

Волотова Елена Владимировна, д.м.н., профессор [Elena V. Volotova, MD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3916-7249>; SPIN-код: 1483-0915; e-mail: a-zlato@mail.ru

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

Макаренко Игорь Евгеньевич, к.м.н. [Igor E. Makarenko, PhD in medicine]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2308-0608>; SPIN-код: 8213-1789; e-mail: igor.makarenko@geropharm.com

Сапарова Валерия Бяшимовна [Valeria B. Saparova]; ORCID: 0000-0002-8445-1129; e-mail: Valeriya.Saparova@geropharm.com

Драй Роман Васильевич, к.м.н. [Roman V. Draï, PhD in medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4594-6097>; SPIN-код 5271-0404; e-mail: roman.drai@geropharm.com

Петров Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Petrov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>; SPIN-код: 2224-5311; e-mail: clinpharmvolg21@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., Волотова Е.В., Робертус А.И., Макаренко И.Е., Сапарова В.Б., Драï Р.В., Петров В.И. Фиксированные комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 и базального инсулина: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 91-99. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13312>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurkin DV, Bakulin DA, Morkovin EI, Strygin AV, Gorbunova YuV, Volotova EV, Robertus AI, Makarenko IE, Saparova VB, Draï RV, Petrov VI. Fixed ratio combinations GLP-1RA and basal insulin: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1):91-99. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13312>

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА



© О.А. Малиевский^{1*}, Р.И. Малиевская¹, В.А. Малиевский¹, А.Н. Тюльпаков^{2,3}

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

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

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

Представлено описание случая диагностики синдрома фон Хиппеля-Линдау у ребенка в возрасте пяти месяцев, не имеющего каких-либо проявлений данного заболевания. Поводом для молекулярно-генетического обследования стало наличие случаев данного синдрома в семье (мама и сестра). В гене *VHL* был выявлен гетерозиготный вариант с.355T>C р.F119L. При объективном обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Комплексное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на поиск компонентов синдрома фон Хиппеля-Линдау, в том числе анализ крови на метанефрины и норметанефрины, УЗИ органов брюшной полости, осмотр глазного дна, также не выявило каких-либо отклонений. Учитывая результаты молекулярно-генетической диагностики, ребенок остается под наблюдением и будет проходить регулярное обследование с целью выявления компонентов синдрома фон Хиппеля-Линдау, включая анализы крови/мочи на норметанефрины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; феохромоцитома; синдром фон Хиппеля-Линдау.

PRECLINICAL DIAGNOSTICS OF VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME IN A CHILD

© Oleg A. Malievskiy^{1*}, Ramziya I. Malievskaya¹, Victor A. Malievskiy¹, Anatoliy N. Tulpakov^{2,3}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

The description of the child aged 5 months with the von Hippel-Lindau syndrome without any manifestations of this syndrome is presented. The reason for the molecular genetic examination was the presence of cases of this syndrome in the family (mother and sister). The heterozygous variant c.355T>C p.F119L was found in the *VHL* gene. An objective examination revealed no pathology. A comprehensive laboratory and instrumental examination aimed at searching for components of the von Hippel-Lindau syndrome, including a blood test for metanephries and normetanephries, ultrasound of the abdominal organs, examination of the fundus, also did not reveal any abnormalities. Given the results of molecular genetic diagnosis, the child remains under observation and will undergo regular examinations to identify components of the von Hippel-Lindau syndrome, including blood/urine tests for normetanephries.

KEYWORDS: children; pheochromocytoma; von Hippel-Lindau syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГЛ) — это нейроэндокринные опухоли, развивающиеся из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (80–90% случаев) и вненадпочечниковой локализации, выделяющие катехоламины в избыточном количестве. В детском возрасте ФХЦ/ПГЛ характеризуются преобладанием вненадпочечниковой локализации, двусторонним поражением надпочечников в случае надпочечниковой локализации ФХЦ, рецидивирующим течением и мультифокальностью поражения [1, 2]. В детском же возрасте ФХЦ/ПГЛ проявляются артериальной гипертензией в 64–93% случаев, головной болью в 39–95%, потливостью в 90%, сердцебиением в 53%, признаками/симптомами масс-эффекта. В 30% случаев заболевание выявляется в виде случайного образования надпочечников [3].

В отличие от взрослой популяции доля моногенных заболеваний, вызывающих развитие ФХЦ/ПГЛ в детском и молодом возрасте, гораздо выше (соответственно 40 и 80%) [1, 2]. У детей с ФХЦ/ПГЛ чаще всего наблюдаются мутации в генах, связанных с активацией гипоксияиндуцированного сигналинга, в частности в гене фон Хиппеля-Линдау (*VHL*), и в генах, кодирующих одну из субъединиц сукцинатдегидрогеназы (*SDH*). Синдром фон Хиппеля-Линдау (*VHL*-синдром) у детей является наиболее частой генетической причиной ФХЦ/ПГЛ [4]. *VHL*-синдром развивается вследствие инактивирующей герминальной мутации в гене-супрессоре *VHL* на хромосоме 3p25.3, имеет аутосомно-доминантный тип наследования и высокую пенетрантность (более 90%). Данный ген кодирует две изоформы белка с молекулярными массами 30 кДа (полная форма) и 19 кДа (укороченная форма), играющие важную роль в регуляции реакции на гипоксию и необходимые для поддержания клеточного гомеостаза.

VHL опосредует инвазию и метастазирование опухоли путем регуляции экспрессии белка HIFs [5, 6]. Примерно у 20% пациентов причиной заболевания являются мутации *do novo* [7]. Среди герминальных мутаций наиболее распространенными являются миссенс-мутации (50–70%), тогда как нонсенс-мутации и мутации сайтов сплайсинга встречались реже [8, 9]. Особенностью течения *VHL*-синдрома является корреляция генотип–фенотип. В частности показано, что с миссенс-мутациями связаны большие риски метастатических заболеваний и более агрессивное течение с быстрой прогрессией клинических проявлений.

Помимо феохромоцитом, при *VHL*-синдроме могут развиваться высоковазкуляризированные опухоли, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, придатка яичка, центральной нервной системы, гемангиобластома сетчатки, карциноидный синдром, кисты в почках и поджелудочной железе, что требует мультидисциплинарного подхода к диагностике, наблюдению за пациентами и их терапии. ФХЦ/ПГЛ развивается в 10–25% случаев *VHL*-синдрома, чаще отмечаются феохромоцитомы, а риск метастатического заболевания составляет 3–8% [10, 11].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Ребенок К. был вызван врачом — детским эндокринологом для обследования в связи с наличием у нескольких членов семьи феохромоцитомы.

У мамы — злокачественная феохромоцитома (адреналэктомия справа — в 2001 году, слева — в 2015 году). Молекулярно-генетическая диагностика у нее не проводилась. У родного брата ребенка в возрасте пяти лет при УЗИ надпочечников диагностирована феохромоцитома без каких-либо клинических проявлений, в т.ч. без артериальной гипертензии и тахикардии. На КТ органов брюшной полости в проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые образования, имеющие округлую форму с четкими и ровными контурами размерами справа — 24х13,5х24,5 мм, слева — 23х29,5х37 мм, неоднородной плотности от +35 ед.Н в центре до +55 +57 ед.Н по периферии. В разовой порции мочи уровень фракционированных метанефринов (свободные + конъюгированные) — 65 мкг/г креатинина, фракционированных норметанефринов — 5980 мкг/г креатинина. Была проведена билатеральная адреналэктомия. Гистологические изменения соответствовали феохромоцитоме с высоким метастатическим потенциалом (6 баллов по шкале PASS, 6 баллов по шкале GAPP). В последующем отмечались два локальных рецидива, а также метастазы в легких. В рамках программы «АльфаЭндо» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено молекулярно-генетическое исследование, в ходе которого в гене *VHL* при секвенировании по Сэнгеру был выявлен гетерозиготный вариант с.355T>C p.F119L.

У тети по материнской линии ранее также была выявлена двусторонняя феохромоцитома, по поводу которой проведена билатеральная адреналэктомия. Молекулярно-генетическая диагностика не проводилась. У ее дочери феохромоцитома была диагностирована случайно в возрасте 11 лет во время профилактического медосмотра в школе. Во время УЗИ органов брюшной полости в проекции правого надпочечника

определялось образование овальной формы с четкими ровными контурами жидкостно-солидной структуры размерами 58х30х40 мм, солидный компонент однородной структуры, средней эхогенности, жидкостный компонент в виде нескольких жидкостных включений размерами 7–22х13 мм. На КТ в области правого надпочечника обнаружено образование овальной формы размерами 41х28х48 мм, плотностью от +21 до +40 ед.Н, с участком неправильной формы, пониженной плотности до +10 ед.Н. Каких-либо клинических проявлений заболевания, в т.ч. артериальной гипертензии, не было. В плазме крови уровень адреналина — 17 пг/мл (норма 18–460), норадреналина — 20629 пг/мл (норма 85–1250), дофамина — 82,6 пг/мл (норма 50–220), серотонина — 26 нг/мл (норма 50–220 нг/мл). Экскреция свободных метанефринов с мочой составила 15,24 мкг/сут (норма 7,69–33,33 мкг/сут), свободных норметанефринов — 2595,87 мкг/сут (норма 7,91–35,18 мкг/сут), норадреналина — 2517 мкг/сут (норма 15–80 мкг/сут), дофамина — 264 мкг/сут (норма 65–400 мкг/сут). В гене *VHL* также был выявлен гетерозиготный вариант с.355T>C p.F119L.

При обследовании ребенка К. родители каких-либо жалоб на его здоровье не предъявляли. При объективном обследовании со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Уровень артериального давления составил 88/54 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 112 ударов в минуту. Отсутствовали симптомы избытка катехоламинов в виде потливости, артериальной гипертензии, тахикардии, полиурии. Голову удерживает с полутора месяцев, сидит с поддержкой. Отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика, симптомы поражения черепных нервов, патологические рефлексы. Взгляд фиксирует, узнает родителей и членов семьи, что свидетельствует об отсутствии нарушения зрения.

Учитывая отсутствие артериальной гипертензии и тахикардии у сибса, имеющего феохромоцитому, проведено исследование уровня метанефринов и норметанефринов в плазме крови, хотя эксперты Alliance *VHL* рекомендуют делать это после достижения 5-летнего возраста. Уровень свободного метанефрина в плазме крови составил 0,25 нмоль/л (норма 0–0,49 нмоль/л), свободного норметанефрина — 0,57 нмоль/л (норма 0–0,89 нмоль/л), что позволило исключить феохромоцитому. Комплексное объективное и лабораторно-инструментальное обследование, направленное на поиск компонентов синдрома фон Хиппеля-Линдау, включающее осмотр глазного дна, УЗИ органов брюшной полости и почек, не выявило каких-либо отклонений. В гене *VHL* был выявлен гетерозиготный вариант с.355T>C p.F119L. Учитывая результаты молекулярно-генетической диагностики, ребенок остается под наблюдением и будет проходить регулярное обследование с целью выявления компонентов синдрома фон Хиппеля-Линдау, включая анализы крови/мочи на норметанефрины.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное описание клинического наблюдения свидетельствует о возможности доклинической диагностики наследственных форм феохромоцитом путем проведения молекулярно-генетического обследования взрослых пациентов и членов их семей. Это позволит

выявлять как развитие феохромоцитомы, так и других компонентов VHL-синдрома на ранней стадии, избежать тем самым их метастазирования и улучшить прогноз для жизни пациентов [2]. Необходимость активного выявления детей с семейными формами феохромоцитом обосновывается тем, что достаточно часто они бывают бессимптомными. Выявленный у нашего пациента патогенный вариант с.355T>C p.F119L относится к миссенс-мутациям, которые являются наиболее частыми и с которыми связаны большие риски метастатических заболеваний и более агрессивное течение с быстрой прогрессией клинических проявлений [4, 9]. Таким образом, знание типа мутации позволяет не только выявлять VHL-синдром до развития феохромоцитомы и каких-либо других клинических проявлений, но и прогнозировать течение феохромоцитомы и, возможно, определять тактику лечения. В исследовании Michael Reich показано, что вероятность возникновения различных компонентов VHL-синдрома увеличивается с возрастом [12]. Это обосновывает необходимость постоянного наблюдения за пациентами мультидисциплинарной командой.

Вариант с.355T>C p.F119L был описан ранее у пациентов с различными проявлениями VHL-синдрома. Kang с соавт. выявили данную мутацию у пациента с опухолью ЦНС и гемангиобластомой сетчатки и без наличия

феохромоцитомы [14], тогда как в серии Albattal с соавт. данная мутация описана у пациента с двусторонней феохромоцитомой без других компонентов синдрома [15]. Лица, у которых при ДНК-анализе не выявлено изменений в гене *VHL*, не нуждаются в постоянном наблюдении. Для прогнозирования относительного риска определенных проявлений у членов семьи, имеющих данный синдром, выделяют несколько категорий VHL-синдрома. Эти категории определяются типом мутации и характеризуются высоким или низким риском различных проявлений синдрома в зависимости от мутации. Несмотря на это, всем пациентам с VHL-синдромом рекомендуется наблюдение по всем его возможным признакам, независимо от подтипа [13].

В соответствии с рекомендациями экспертов по VHL-синдрому (VHL Alliance, 2020 год) наблюдение за детьми необходимо начинать уже в грудном возрасте [13]. Лицам молодого возраста требуется офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна. VHL Alliance рекомендует «правило 5–11–15»: с 5 лет ежегодно исследование суточной мочи или анализ крови на норметанефрины и метанефрины, с 11 лет сурдологическое обследование и томография головного и спинного мозга каждые два года, с 15 лет — МРТ брюшной полости каждые два года (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендации по активному наблюдению за пациентами с VHL-синдромом (VHL Alliance, 2020 год) [13]

Вид обследования (скрининг опухолей)	Возраст						При беременности
	До 5 лет	С 5 лет	С 11 лет	С 15 лет	С 30 лет	С 65 лет	
Анамнез и осмотр	Ежегодно с 1 года	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	До зачатия
АД и пульс (феохромоцитома, параганглиома)	Ежегодно с 2 лет	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	До зачатия
Глазное дно (ретиальная гемангиобластома)	Каждые 6–12 месяцев начиная с 1 года	Каждые 6–12 месяцев	Каждые 6–12 месяцев	Каждые 6–12 месяцев	Ежегодно	Ежегодно	До зачатия, а затем каждые 6–12 месяцев
Метанефрины (феохромоцитома, параганглиома)		Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Ежегодно	Закончить обследование	До зачатия
МРТ ЦНС с/без контраста (гемангиобластома ЦНС)			Каждые 2 года	Каждые 2 года	Каждые 2 года	Закончить обследование	До зачатия
Аудиограмма (опухоль эндолимфатического мешка)			Каждые 2 года	Каждые 2 года	Каждые 2 года	Закончить обследование	
МРТ брюшной полости с/без контраста (почечноклеточный рак, феохромоцитома/параганглиомы, нейроэндокринные опухоли/кисты поджелудочной железы)				Каждые 2 года	Каждые 2 года	Закончить обследование	До зачатия
МРТ внутренних слуховых ходов (опухоль эндолимфатического мешка)				Однократно			

В «Руководстве для людей с болезнью фон Хиппеля-Линдау, их семей и медицинских профессионалов» VHL Alliance при VHL-синдроме рекомендуется использовать МРТ вместо КТ, чтобы снизить общее воздействие радиации на людей с VHL-синдромом в течение жизни. Чтобы контролировать особенно важные области головного и спинного мозга, наиболее эффективным и экономичным способом является МРТ ЦНС, включая МРТ головного мозга, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Чтобы исключить гемангиобластомы головного и спинного мозга, необходимо выполнять сканирование на аппарате МРТ с мощностью магнитного поля не менее 1,5 Тл (Тесла) с контрастным усилением или без него и обязательно с тонкими срезами области задней черепной ямки [13]. При проведении МРТ ЦНС предпочтительно использовать макроциклические контрастные вещества и контрастные вещества на основе гадолиния класса II.

Помимо общепринятых сбора анамнеза и физикального обследования, у пациентов проводятся неврологическое обследование, слуховые и вестибулоневральные тесты, оценка симптомов избытка катехоламинов (головные боли, сердцебиение, потоотделение, гиперактивность, беспокойство, полиурия, боли в животе).

Расширенное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию, с целью исключения гемангиобластомы сетчатки должно проводиться каждые 6–12 месяцев в зависимости от результата проведенного ранее обследования (особенно у детей) и предполагаемой необходимости последующего наблюдения. Если невозможно провести подробное офтальмологическое обследование обычным способом, необходимо рассмотреть возможность обследования детей под наркозом. Также целесообразно оценить возможность выполнения ультраширокоугольного фотографирования и ультраширокоугольной флуоресцентной ангиографии, которые не должны заменять осмотр офтальмолога.

Для диагностики феохромоцитомы целесообразно определять уровень свободных метанефринов плазмы в силу их более высокой чувствительности по сравнению с измерением уровня метанефринов в суточной моче [13].

МРТ органов брюшной полости направлена на раннее выявление кист и карциномы почек, серозных цистаденом и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, ФХЦ/ПРГ надпочечников и вненадпочечниковой локализации. Она может быть выполнена одновременно с МРТ головного мозга в рамках одного длительного наркоза, особенно у детей. Однако протоколы МРТ ЦНС и брюшной полости следует выполнять последовательно. Не рекомендуется оценивать изменения позвоночника с помощью протокола МРТ брюшной полости или оценивать состояние органов брюшной полости, используя результаты протокола МРТ ЦНС. Если гемангиобластомы ЦНС не выявлены, плановое наблюдение продолжают каждые 2 года. При наличии гемангиобластом(ы) и увеличении их (ее) размеров и (или) при наличии у пациента сопутствующих симптомов сканирование следует проводить ежегодно (или чаще), в зависимости от ситуации (или направлять к нейрохирургу). Если при первоначальном

сканировании не обнаружено поражений почек, продолжают плановое наблюдение каждые 2 года. Если обнаружены небольшие опухоли почек (менее 3 см), то повторяют МРТ каждые 3–6 месяцев до определения стабильности. После того как стабильность будет определена в течение трех последовательных сканирований, рассматривают возможность повторных исследований — один раз каждые 2 года. Если почечное новообразование 3 см и более, рекомендуется консультация уролога. Магнитно-резонансную томографию с высоким разрешением (толщина среза 1 мм) для исследования внутреннего слухового прохода следует проводить после 15 лет [13].

У лиц старше 65 лет, у которых к этому возрасту не было выявлено никаких проявлений VHL-синдрома, регулярное медицинское и офтальмологическое обследование целесообразно продолжить [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, в описанных нами семьях ни одному из взрослых пациентов не была предложена молекулярно-генетическая диагностика, хотя согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы всем пациентам с ФХЦ/ПРГ рекомендуется проведение генетического обследования [2]. Необходимость молекулярно-генетической диагностики объясняется тем, что более трети всех пациентов с ФХЦ/ПРГ имеют наследственные мутации, диагностирование наследственного синдрома у пробаанда является залогом своевременной диагностики и лечения других членов семьи, а выявление генетического дефекта создает возможность использования предимплантационной и пренатальной диагностики. Законным представителям обследованных нами детей были разъяснены цели и результаты генетического тестирования, важность обследования всех прямых родственников. У ребенка с молекулярно-генетически подтвержденным VHL-синдромом составлен план длительного наблюдения с учетом рекомендаций VHL Alliance.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию результатов, поиск и оценку данных литературы, написание статьи или внесение в рукопись существенных (важных) правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Законный представитель пациентов добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* (2017) 102(4):1122–32. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2016-3829>
2. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. — *Эндокринная хирургия*. — 2015; 9(3):15–33. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
3. Park H, Kim MS, Lee J, et al. Clinical Presentation and Treatment Outcomes of Children and Adolescents With Pheochromocytoma and Paraganglioma in a Single Center in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2020) 11:610746. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610746>
4. Petenuci J, Guimaraes AG, Fagundes GFC, et al. Genetic and Clinical Aspects of Paediatric Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2021) 95(1):117–24. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14467>
5. Peng S, Zhang J, Tan X, et al. The VHL/HIF axis in the development and treatment of pheochromocytoma/paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:586857
6. Doonachar A, Gallo MD, Doukas D, et al. Differential effects of HIF- α isoforms on apoptosis in renal carcinoma cell lines. *Cancer Cell Int*. 2015; 15:23
7. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., и соавт. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом. — *Проблемы эндокринологии*. — 2022; 68(1):8–17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>
8. Fagundes G, Petenuci J, Lourenco DM, et al. New Insights Into Pheochromocytoma Surveillance of Young Patients With VHL Missense Mutations. *Journal of the Endocrine Society*, Volume 3, Issue 9, September 2019, Pages 1682–1692. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00225>
9. Hong B, Ma K, Zhou J, et al. Frequent Mutations of VHL Gene and the Clinical Phenotypes in the Largest Chinese Cohort With Von Hippel-Lindau Disease. *Front Genet*. 2019 Sep 18; 10:867. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00867>. PMID: 31620170; PMCID: PMC6759728
10. Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *Journal of Endocrinological Investigation*, 06 Jun 2017, 41(1):21–31. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0683-1>
11. Nolting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev* (2022) 43(2):199–239. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab019>
12. Reich M, Jaegle S, Neumann-Haefelin E, et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease. *Acta Ophthalmol*. 2021 Dec; 99(8):e1492–e1500. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.14843>
13. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines: Пер. с англ. Руководство для людей с болезнью фон Хиппеля-Линдау, их семей и медицинских профессионалов, 148 с. — <https://www.vhl.org/>
14. Kang HC, Kim IJ, Park JH, et al. Three novel VHL germline mutations in Korean patients with von Hippel-Lindau disease and pheochromocytomas. *Oncol Rep*. 2005 Oct; 14(4):879–83. PMID: 16142346
15. Albattal S, Alsweilem M, Moria Y, et al. Mutational profile and genotype/phenotype correlation of non-familial pheochromocytoma and paraganglioma. *Oncotarget*. 2019 Oct 15; 10(57):5919–5931. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27194>. PMID: 31666924

Рукопись получена: 13.03.2023. Одобрена к публикации: 28.07.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Малиевский Олег Артурович, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 450008, Уфа, улица Ленина, д. 3 [address: 3 Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Малиевская Рамзия Илюсовна [Ramsiya I. Malievskaya]; ORCID: 0000-0001-9841-0611; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Малиевский Виктор Артурович, д.м.н., профессор [Victor A. Malievskiy, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0522-7442>; SPIN-код: 4429-2910; e-mail: vmalievsky@mail.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tulpakov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>;

SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Малиевский О.А., Малиевская Р.И., Малиевский В.А., Тюльпаков А.Н. Доклиническая диагностика синдрома фон Хиппеля-Линдау у ребенка грудного возраста // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 100–104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13280>

TO CITE THIS ARTICLE:

Malievskiy OA, Malievskaya RI, Malievskiy VA, Tulpakov AN. Preclinical diagnostics of von Hippel-Lindau syndrome in a child. *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1): 100–104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13280>

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА»



© Е.В. Екушева², Л.А. Суплотова¹, Ф.Х. Дзгоева^{3*}, О.В. Ремизов⁴, З.Р. Гусова⁵, М.Р. Бекуразова⁴, А.П. Шепелькевич⁶,
Е.В. Ершова³, К.А. Комшилова³, А.Г. Кисиев⁴, А.В. Анохина³, В.В. Демидова³, Н.В. Силина³, Д.С. Рафикова³, Д.М. Гасиева³

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва Россия

⁴Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

⁵Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁶Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

29 сентября 2023 г. во Владикавказе состоялось заседание междисциплинарного экспертного совета «Когнитивное здоровье коморбидного пациента». Для снижения социального и экономического бремени когнитивных нарушений, все чаще выявляемых у коморбидных пациентов в Российской Федерации, необходимо внедрять социально значимые инициативы по своевременной диагностике и профилактике этих заболеваний, а также актуализировать современные подходы к лечению с учетом их многофакторного патогенеза и риска развития осложнений. По результатам проведенных в ходе экспертного совета научных докладов и дискуссии эксперты приняли решения по дальнейшему плану в рамках социально значимых инициатив по профилактике ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; коморбидность; профилактика; лечение; когнитивные функции; ВОЗ.

RESOLUTION BASED ON THE RESULTS OF THE INTERDISCIPLINARY EXPERT COUNCIL “COGNITIVE HEALTH OF A COMORBID PATIENT”

© Evgeniya V. Ekusheva², Lyudmila A. Suplotova¹, Fatima Kh. Dzgoeva^{3*}, Oleg V. Remizov⁴, Zalina R. Gusova⁵,
Madina R. Bekurazova⁴, Anna P. Shepelkevich⁶, Ekaterina V. Ershova³, Ksenia A. Komshilova³, Azamat G. Kisiev⁴,
Anastasia V. Anokhina³, Victoria V. Demidova³, Natalia V. Silina³, Diana S. Rafikova³, Diana M. Gasieva³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Academy of Postgraduate Education Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 115682 Moscow, Russian Federation, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Center, Moscow Russia

⁴North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

⁵Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁶Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

On September 29, 2023, a meeting of the interdisciplinary expert council “Cognitive health of a comorbid patient” was held in Vladikavkaz. To reduce the social and economic burden of cognitive impairment, which is increasingly being detected in comorbid patients in the Russian Federation, it is necessary to introduce socially significant initiatives for the timely diagnosis and prevention of these diseases, as well as update modern approaches to treatment, taking into account their multifactorial pathogenesis and the risk of complications. Based on the results of scientific reports and discussions held during the expert council, experts made decisions on a further plan within the framework of socially significant initiatives for the prevention of obesity.

KEYWORDS: obesity; comorbidity; prevention; treatment; cognitive functions; WHO.

Когнитивные функции являются одними из наиболее сложных функций головного мозга, с помощью которых осуществляется взаимосвязь человека с окружающим миром, что позволяет реализовать такие процессы, как восприятие, мышление, внимание, речь, память и целенаправленную деятельность. Когнитивные нарушения (КН) часто встречаются в практике врачей разных специальностей, что обуславливает необходимость их своевременной диагностики и патогенетически обоснованной

терапии. На сегодняшний день в мире почти у 50 млн людей отмечается деменция, и каждый год регистрируется около 10 млн новых случаев этого заболевания. По прогнозам специалистов, к 2030 г. количество людей, страдающих деменцией, удвоится, а к 2050 г. — утроится и будет составлять более 130 млн человек. Риск КН значительно повышается при наличии таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени и др., особенно при



их сочетании, что часто наблюдается у коморбидных пациентов в клинической практике.

Ожирение является часто наблюдаемой и актуальной медико-социальной проблемой во всем мире и тесно связано с рядом сопутствующих заболеваний и патологических состояний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 1,9 миллиарда взрослых людей старше 18 лет имели избыточную массу тела, из которых 650 миллионов страдали ожирением. По данным исследования STEPS (англ. The WHO STEPwise approach to Surveillance — поэтапный мониторинг факторов риска ХНИЗ, разработанный ВОЗ), проведенного врачами-эндокринологами в Республике Беларусь в 2016–2017 гг., около 60% населения имеют избыточную массу тела, 25,4% пациентов — ожирение, в том числе висцеральное. При этом важно учитывать, что ожирение является коморбидным фактором для развития цереброваскулярной патологии и поражения нейронных систем головного мозга, характеризующихся в первую очередь КН разной степени выраженности вплоть до деменции. У 95% пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечается снижение концентрации внимания, скорости обработки информации, объема оперативной и кратковременной памяти, нарушение процессов быстрого переключения и устойчивости внимания, а также исполнительного контроля. Причем эти изменения возникают уже с раннего возраста.

Для снижения социального и экономического бремени КН, все чаще выявляемых у коморбидных пациентов в Российской Федерации, необходимо внедрять социально значимые инициативы по своевременной диагностике и профилактике этих заболеваний, а также актуализировать современные подходы к лечению с учетом их многофакторного патогенеза и риска развития осложнений. Стоит отметить, что широкое использование таких малоинвазивных диагностических методов, как магнитно-резонансная томография, может способствовать усовершенствованию имеющихся диагностических алгоритмов ведения пациентов с КН различного генеза. Модификация образа жизни пациента является основой профилактики нарушения когнитивных функций и способствует улучшению качества жизни коморбидных пациентов.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссии, было признано, что:

- 1) когнитивные нарушения представляют собой полиэтиологический синдром в результате многофакторного патологического процесса, сопровождающегося снижением одной или нескольких познавательных функций по сравнению с ранее имеющимся уровнем. КН наблюдаются при большом количестве заболеваний, поэтому необходима настороженность врачей разных специальностей в отношении их своевременного выявления, проведения адекватной терапии с доказанной эффективностью, особенно у коморбидных пациентов с факторами риска развития КН;
- 2) ожирение — это хроническое, мультифакторное, гетерогенное заболевание, которое сопровождается чрезмерным образованием жировой ткани, что ассоциировано с высоким кардиологическим и метаболическим рисками. Основная цель лечения ожирения заключается в снижении риска развития сопутствующих заболеваний и осложнений, повышении качества жизни и обеспечении положительного прогноза;

- 3) ожирение, в особенности у коморбидных пациентов с КН, требует мультидисциплинарного подхода с активным участием в процессе лечения таких специалистов, как эндокринолог, диетолог, психотерапевт, невролог, гастроэнтеролог, сомнолог и других необходимых клиницистов;
- 4) исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность бариатрических операций в лечении ожирения у коморбидных пациентов, что способствует значительному улучшению течения сопутствующих заболеваний и повышению качества жизни;
- 5) определение показаний к хирургическому лечению, вопросы предоперационного обследования и подготовки, а также послеоперационного ведения пациентов с ожирением должны решаться мультидисциплинарной командой специалистов. Бариатрическая хирургия является одним из инструментов в лечении больных с ожирением. Отсутствие должной подготовки на предоперационном этапе и невыполнение или недостаточно последовательное соблюдение рекомендаций по послеоперационному лечению и регулярному наблюдению чревато развитием фатальных осложнений, прежде всего нутритивных дефицитов, что может негативно сказаться на ментальном здоровье пациента;
- 6) на этапе подготовки к бариатрической операции пациентам необходимо проводить скрининговое исследование для выявления депрессивных и тревожных расстройств с целью их своевременной терапии. В послеоперационном периоде необходимо осуществлять психологическое сопровождение пациентов с целью мониторинга психического здоровья и их дальнейшей социальной адаптации;
- 7) пациентам с КН разной степени выраженности необходимо хотя бы однократное проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга, которая с наибольшей достоверностью из существующих безопасных неинвазивных методов диагностики позволит исключить угрожающие жизни состояния и потенциально обратимые или курабельные заболевания головного мозга;
- 8) снижение когнитивных функций рассматривается как признанный симптом, ассоциированный с гипогонадизмом у мужчин. При этом своевременное назначение пациентам тестостеронзаместительной терапии (ТЗМ) способствует замедлению темпов развития и прогрессирования КН у мужчин;
- 9) доказана значимая роль дефицита основного мужского полового гормона — тестостерона — в формировании и развитии большинства заболеваний у мужчин, что, в частности, усугубляет течение возраст-ассоциированных заболеваний. В настоящее время возрастная категория этих пациентов становится все моложе, и наблюдается агрессивное течение, особенно у коморбидных больных. Своевременная диагностика и лечение андрогенного дефицита у этих пациентов требует постоянного контроля как со стороны самого пациента, так и со стороны врачей различных специальностей;
- 10) рост числа коморбидных пациентов с нарушением когнитивных функций актуализирует проблему активного выявления и коррекции модифицируемых

факторов риска, в частности таких, как стиль питания. Доказано, что такие питательные вещества, как полиненасыщенные жирные кислоты могут оказывать определенное нейропротективное действие, предотвращая таким образом возникновение или замедляя прогрессирование КН. Напротив, длительное соблюдение диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, так называемый западный стиль питания, является провоспалительным фактором и неблагоприятным фоном, приводящим к изменениям нейрональных систем головного мозга и нарушению процессов адаптивной нейропластичности. В частности, показано, что повышенный уровень холестерина у пациента среднего возраста связан в дальнейшем с повышенным риском развития всех типов деменции;

11) в настоящее время на территории Российской Федерации остается актуальным вопрос своевременной профилактики дефицита йода. Так, даже йододефицит легкой степени, воздействующий кратковременно на организм ребенка и плода, сопровождается снижением когнитивных функций, а в более тяжелых случаях приводит к развитию кретинизма. В исследовании продемонстрировано, что потребление йода женщинами в гестационном периоде в самом низком и самом высоком квартиле ассоциировано с более низкими показателями когнитивных, речевых и двигательных функций, а также имеет более высокие шансы задержки ментального развития у детей в дальнейшем.

По результатам проведенных в ходе Совещания научных докладов и дискуссий было принято решение:

- 1) с учетом влияния ожирения на развитие, течение и хронизацию коморбидной патологии необходимо добавить в клинические рекомендации раздел, рассматривающий значимое влияние ожирения на ментальное здоровье пациентов;
- 2) назначить проведение очередного совещания рабочей группы экспертов, направленного на обсуждение проекта междисциплинарных клинических рекомендаций, на декабрь 2023 г.

Резолюция одобрена и принята единогласно по результатам открытого голосования участников экспертного совета 29.09.2023 г.

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.

Благодарности. Выражается благодарность Ванатовой Ольге Владимировне, Исаевой Умулкулсум Солтановне, Темирдашевой Наталье Михайловне, Барахоевой Розе Махмутовне, Славичкой Елене Семеновне, Камалову Камалу Гаджиевичу, Шихалиевой Инне Николаевне, Бабковой Наталье Валерьевне.

Рукопись получена: 08.11.2023. Одобрена к публикации: 18.11.2023. Опубликовано online: 28.02.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., профессор [Evgenia.V.Ekusheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; SPIN-код: 8828-0015; e-mail: ekushevaev@mail.ru

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

Шепелькевич Алла Петровна, д.м.н., профессор [Alla P. Shepelkevich., MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8213-2968>; SPIN-код: 4870-7251; e-mail: alla.shepelkevich@mail.ru

Кисиев Азамат Григорьевич [Azamat G. Kisiev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3785-330X>; e-mail: doc.kisiev@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; SPIN-код: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

Гусова Залина Руслановна, к.м.н., доцент [Zalina R. Gusova, M.D., Cand.Sc. (Med), Assis.Prof. (Docent)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2516-2570>; SPIN-код: 72955053; e-mail: docgZR@yandex.ru

Бекузарова Мадина Рамазановна, д.м.н., профессор [Madina R. Bekuzarova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0151-5500>; e-mail: bekuzarova60@mail.ru

Ремизов Олег Валерьевич, д.м.н., профессор [Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSc, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>; SPIN-код: 4375-8105 e-mail: oleg_remizov@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; SPIN-код: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Анохина Анастасия Васильевна [Anastasia V. Anokhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4590-644X>; e-mail: anokhina-1997@mail.ru

Демидова Виктория Викторовна [Victoria V. Demidova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8070-2322>; e-mail: vicky-quikky@mail.ru

Силина Наталья Валерьевна [Natalia V. Silina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6170-6603>;

e-mail: similnatav@mail.ru

Рафикова Диана Сергеевна [Diana S. Rafikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2113-4254>;

e-mail: d.rafikova1@ya.ru

Гасиева Дана Муратовна [Dana M. Gasieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0751-8749>;

e-mail: gasieva99@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Екушева Е.В., Суплотова Л.А., Дзгоева Ф.Х., Ремизов О.В., Гусова З.Р., Бекуразова М.Р., Шепелькевич А.П., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Кисиев А.Г., Анохина А.В., Демидова В.В., Силина Н.В., Рафикова Д.С., Гасиева Д.М. Резолюция по итогам междисциплинарного экспертного совета «Когнитивное здоровье коморбидного пациента» // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №1. — С. 105-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13398>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ekusheva EV, Suplotova LA, Dzgoeva FK, Remizov OV, Gusova ZR, Bekurazova MR, Shepelkevich AP, Ershova EV, Komshilova KA, Anokhina AV, Demidova VV, Silina NV, Rafikova DS, Gasieva DM. Resolution based on the results of the interdisciplinary expert council "cognitive health of a comorbid patient". *Problems of Endocrinology*. 2024; 70(1):105-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13398>