

TOM 70 N°2 2024
2024 VOL. 70 ISS. 2

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

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

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 11.03.2024 г.
Подписано в печать 13.05.2024 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, №2

Март-Апрель

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 2

March-April

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 T A B L E O F C O N T E N T S

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Ю.А. Уханова, И.А. Иловайская СКРИНИНГ АКРОМЕГАЛИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА	4	Ukhanova Y.A., Ilovayskaya I.A. ACROMEGALY SCREENING IN PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA AND PITUITARY ADENOMA
Е.В. Типисова, В.Н. Зябишева, В.А. Аликина, А.Э. Елфимова, И.Н. Молодовская ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОПЕРИОДИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДОФАМИНА В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТИРЕОИДНЫМ ПРОФИЛЕМ У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП МУЖЧИН ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА	11	Tipisova E.V., Zyabisheva V.N., Alikina V.A., Elfimova A.E., Molodovskaya I.N. STUDY OF THE PHOTOPERIODIC DYNAMICS OF THE PERIPHERAL DOPAMINE CONTENT IN COMPARISON WITH THE THYROID PROFILE IN VARIOUS GROUPS OF MEN FROM THE EUROPEAN NORTH
Д.А. Трухина, Е.Г. Пржиялковская, Ж.Е. Белая, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, Е.О. Мамедова, Л.Я. Рожинская, А.М. Лапшина, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко ТИРЕОТРОПИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 45 ПАЦИЕНТОВ	23	Trukhina D.A., Przhiyalkovskaya E.G., Belaya Z.E., Grigoryev A.Y., Azizyan V.N., Mamedova E.O., Rozhinskaya L.Y., Lapshina A.M., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Platonova N.M., Troshina E.A., Melnichenko G.A. THYROTROPIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS: CLINICAL FEATURES AND RESULTS OF TREATMENT IN 45 PATIENTS
Д.В. Реброва, О.И. Логинава, С.Л. Воробьев, Н.В. Ворохобина, Е.С. Козорезова, Ф.А. Индейкин, Т.В. Савельева, И.В. Слепцов, Р.А. Черников, Е.А. Федоров, А.А. Семенов, И.К. Чинчук, Ш.Ш. Шихмагомедов, М.А. Алексеев, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРААНГЛИОМЫ	37	Rebrova D.V., Loginova O.I., Vorobyev S.L., Vorokhobina N.V., Kozorezova E.S., Indeykin F.A., Savelyeva T.V., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Fedorov E.A., Semenov A.A., Chinchuk I.K., Shikhmagomedov S.S., Alekseev M.A., Rusakov V.F., Krasnov L.M. METASTATIC RISK FACTORS IN PHEOCHROMOCYTOMA/ PARANGLIOMA
Ш.Ш. Шихмагомедов, Д.В. Реброва, Л.М. Краснов, Е.А. Федоров, И.К. Чинчук, Р.А. Черников, В.Ф. Русаков, И.В. Слепцов, Е.А. Згода СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МЕТАНЕФРИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ФЕОХРОМОЦИТОМ	46	Shikhmagomedov S.S., Rebrova D.V., Krasnov L.M., Fedorov E.A., Chinchuk I.K., Chernikov R.A., Rusakov V.F., Sleptsov I.V., Zgoda E.A. COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS FOR DETERMINING THE LEVEL OF METANEPHRINES IN THE DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMAS
А.Ю. Луговская, Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич, И.С. Рог, Л.Н. Нефедова, И.А. Иловайская НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С КРАТКИМ ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ	53	Lugovskaya A.Y., Britvin T.A., Gurevich L.E., Rog I.S., Nefedova L.N., Ilovayskaya I.A. NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 ASSOCIATED WITH PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORT WITH A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE
Э.Б. Казангапов, Л.Н. Бельчикова ДИАГНОСТИКА ПСИХОГЕННОЙ ПОЛИДИПСИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	65	Kazangapov E.B., Belchikova L.N. DIAGNOSIS OF PSYCHOGENIC POLYDIPSIA IN THE TYPE OF CLINICAL CASE
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
Л.М. Кудяева, Е.Е. Кожедуб, В.О. Купрышина, Т.З. Алиев, Е.А. Трошина ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ АЛПЕЛИСИБА: МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	70	Kudaeva L.M., Kozhedub E.E., Kupryshina V.O., Aliev T.Z., Troshina E.A. TOXIC MANIFESTATIONS OF ALPELISIB IN ENDOCRINOLOGY. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Е.Э. Новокрещенных, А.А. Колодкина, О.Б. Безлепкина СИНДРОМ DICER1: КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ, ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	78	Novokreshennih E.E., Kolodkina A.A., Bezlepkina O.B. DICER1 SYNDROME: CLINICAL VARIETY ENDOCRINE MANIFESTATIONS AND FEATURES OF DIAGNOSTICS
А.Л. Кунгурцева, А.В. Попович, Ю.В. Тихонович, А.В. Витебская СИНДРОМ ВИДЕМАНА-РАУТЕНШТРАУХА. ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	86	Kungurtseva A.L., Popovich A.V., Tikhonovich Y.V., Vitebskaya A.V. WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH SYNDROME. THE FIRST DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE IN THE RUSSIAN FEDERATION
А.А. Колодкина, Н.А. Зубкова, Л.С. Урусова, С.П. Бондаренко, Д.Н. Бровин, А.В. Аникиев, О.Б. Безлепкина КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ IGG4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РЕБЕНКА 6 ЛЕТ	94	Kolodkina A.A., Zubkova N.A., Urusova L.S., Bondarenko S.P., Brovin D.N., Anikiev A.V., Bezlepkina O.B. THE CLINICAL CASE OF IGG4-RELATED THYROID DISEASE IN A 6-YEAR-OLD CHILD
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		CLINICAL GUIDELINES
Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук, А.Ф. Веснина, И.Е. Зазерская, Л.Ю. Карахалис, Н.Ю. Каткова, Е.А. Пигарова, И.В. Сахаутдинова, Н.В. Спиридонова, Н.И. Тапильская, М.Б. Хамошина, Е.В. Шереметьева, С.В. Юренева, М.И. Ярмолиская РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ВЫСОКОДОЗНЫЙ ВИТАМИН D (ДЕВИЛАМ) В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА»	103	Andreeva E.N., Artymuk N.V., Vesnina A.F., Zazerskaya I.E., Karahalys L.Y., Katkova N.Y., Pigarova E.A., Sakhautdinova I.V., Spiridonova N.V., Tapijskaya N.I., Khamoshina M.B., Sheremeteva E.V., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I. RESOLUTION OF THE NATIONAL INTERDISCIPLINARY COUNCIL OF EXPERTS «HIGH-DOSE VITAMIN D (DEVILAM) IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST»

СКРИНИНГ АКРОМЕГАЛИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА



© Ю.А. Уханова*, И.А. Иловайская

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

ОБОСНОВАНИЕ. Гиперпролактинемия является распространенным эндокринным расстройством и примерно в 25–39% случаев сопровождается избытком секреции гормона роста. В российских клинических рекомендациях при выявлении акромегалии рекомендовано определение уровня пролактина. Однако нет четкого понимания необходимости исследования уровня ИРФ-1 (инсулиноподобный ростовой фактор 1 типа) у пациентов с подтвержденной патологической гиперпролактинемией и опухолью гипофиза.

ЦЕЛЬ. Определить частоту исследования уровня ИРФ-1 у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза в условиях реальной клинической практики, а также выявить долю пациентов с акромегалией среди данной когорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период с декабря 2019-го по декабрь 2022 гг. проведено одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

На его первом этапе, по данным медицинских карт, путем сплошного включения наблюдений определена доля пациентов с аденомой гипофиза и гиперпролактинемией, у которых исследовался уровень ИРФ-1.

На втором этапе исследования доступным для наблюдения пациентам без известных показателей ИРФ-1 проведено его определение, в случае повышения уровня ИРФ-1 проведено исследование концентрации СТГ (соматотропного гормона) в ходе теста с нагрузкой глюкозой.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На первом этапе в исследование было включено 105 пациентов, из них уровень ИРФ-1 был определен в 41/105 (39%) случаев. Среди них в подгруппе с инциденталомами гипофиза — в 22/41 (53,7%) случаях, в подгруппе с гиперпролактинемией — в 19/64 (29,7%) случаях.

На втором этапе дополнительно уровень ИРФ-1 определен еще у 53 пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза (всего 94 пациента). Уровень ИРФ-1 был повышен у 11/94 пациентов, в дальнейшем акромегалия подтверждена у 3/94 пациентов (3,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В реальной клинической практике у пациентов с аденомой гипофиза и гиперпролактинемией уровень ИРФ-1 исследуется лишь в 39% случаев. При активном скрининге из 94 человек с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза, у которых не было характерных клинических проявлений акромегалии, заболевание удалось выявить в 3 случаях (3,2%). Мы считаем исследование уровня ИРФ-1 в качестве скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза оправданным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулиноподобный фактор роста 1; акромегалия; гиперпролактинемия; аденома гипофиза; скрининг.

ACROMEGALY SCREENING IN PATIENTS WITH HYPERPROLACTINEMIA AND PITUITARY ADENOMA

© Yuliya A. Ukhanova*, Irena A. Ilovayskaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

BACKGROUND: Hyperprolactinemia accompanies growth hormone hypersecretion in approximately 25–39% of cases. There is a recommendation to determine the level of prolactin in clinical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. However, there is no understanding of the necessity to investigate the IGF-1 level in patients with hyperprolactinemia and a pituitary adenoma.

AIM: Determining the proportion of patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma, who were examined for IGF-1 levels, and identifying the proportion of patients with acromegaly among this cohort.

MATERIALS AND METHODS: Between December 2019 and December 2022 a single-center observational single-stage single-sample uncontrolled study was conducted.

At the first stage of the study, the proportion of patients with pituitary adenoma and hyperprolactinemia with studied IGF-1 levels was determined, according to medical records.

At the second stage of the study, patients without known indicators of IGF-1 were determined. The concentration of growth hormone was studied during the oral glucose load in the case of increased IGF-1 levels.

RESULTS: At the first stage, 105 patients were included in the study. The level of IGF-1 was determined in 41/105 (39%) cases. There were 22/41 (53.7%) cases in the subgroup with pituitary incidentalomas and 19/64 (29.7%) cases in the subgroup with hyperprolactinemia among them.

At the second stage, the IGF-1 level was additionally determined in 53 patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma (total 94 patients). The level of IGF-1 was elevated in 11/94 patients, further acromegaly was confirmed in 3/94 patients (3.2%).



CONCLUSION: In real clinical practice the level of IGF-1 is studied only in 39% of cases in patients with pituitary adenoma and hyperprolactinemia. The disease was detected in 3 cases (3.2%) out of 94 people with hyperprolactinemia and pituitary adenoma without clinical manifestations of acromegaly. We consider the study of IGF-1 levels justified as a screening for acromegaly in patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma.

KEYWORDS: *Insulin-Like Growth Factor I; acromegaly; hyperprolactinemia; pituitary adenoma; screening.*

ОБОСНОВАНИЕ

Акромегалия длительное время может скрываться под масками разных заболеваний, которые впоследствии могут оказаться ее осложнениями. Согласно анализу данных 19 национальных регистров акромегалии, от первых клинических признаков до постановки диагноза проходит от 5 до 14 лет [1]. По данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, у пациентов с акромегалией средний период времени от появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза составляет 3 года [2]. Но наш собственный клинический опыт показывает, что при оценке длительности акромегалии врачи часто опираются на появление изменений внешности, не обращая внимания на длительность артериальной гипертензии, сахарного диабета, стоматологических проблем и других возможных ее косвенных проявлений. Поэтому реальная длительность гиперсекреции гормона роста может быть больше.

Распространенными осложнениями акромегалии являются заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена, синдром обструктивного апноэ сна, заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания, синдром запястного канала, которые сами по себе являются распространенными и значимыми для пациентов [3–7]. Заподозрить избыток секреции гормона роста зачастую удается, только когда уже формируется комплекс вышеперечисленных заболеваний, так как первые проявления акромегалии могут быть неспецифичны. С другой стороны, сокращение длительности активной стадии акромегалии приводит к снижению количества ассоциированных заболеваний [8]. Поэтому скрининг акромегалии набирает популярность во всем мире [9, 10].

Danilowicz K., et al. в своей статье представили национальную программу скрининга акромегалии в Латинской Америке, обосновали ее необходимость и осветили условия реализации [11]. Таким образом, проблема поиска фокусных групп пациентов для скрининга акромегалии остается актуальной.

В 2011 г. Rosario P.W., et al. провели скрининг акромегалии среди пациентов с сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, по результатам которого из 2270 человек удалось диагностировать 3 случая акромегалии [12]. В 2012 г. были опубликованы результаты скрининга, проведенного на основании опросника среди пациентов учреждений первичной медико-санитарной помощи на предмет увеличения конечностей. Из 178 человек, ответивших положительно как минимум на один из заданных вопросов, было выявлено 5 случаев биохимически подтвержденной акромегалии. Из них у 4 была подтверждена аденома гипофиза, по данным МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга, у 1 пациента изменений в структуре гипофиза выявлено не было [13]. Наши коллеги в 2020 г. также опубликовали результаты опроса пациентов с ассоциированными

соматическими заболеваниями с помощью опросника Acroscreen, в котором приняли участие 1249 человек. Из них диагноз акромегалии удалось установить 9 участникам опроса [14].

В большинстве случаев причиной акромегалии является аденома гипофиза — соматотропинома. Гиперпролактинемия примерно в 25–39% случаев сопровождается избыток секреции гормона роста [15], а с другой — является распространенным эндокринным расстройством [16]. В российских клинических рекомендациях при выявлении акромегалии рекомендовано определение уровня пролактина [3]. При случайном выявлении опухоли гипофиза также есть рекомендации о рутинном скрининге акромегалии (при помощи определения уровня ИРФ-1) вне зависимости от наличия/отсутствия характерных симптомов [17]. Однако на сегодняшний день нет четкого понимания необходимости скрининга акромегалии у пациентов с опухолью гипофиза, диагностический путь которых начинается с гиперпролактинемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было определение доли пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза, у которых исследовали уровень ИРФ-1 в условиях реальной клинической практики, а также выявление доли пациентов с акромегалией среди данной когорты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в клинко-диагностическом центре ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с декабря 2019-го по декабрь 2022 гг.

Было проведено одноцентровое обсервационное одномоментное одновыборочное неконтролируемое исследование.

Методы

На первом этапе исследования, по данным медицинских карт, путем сплошного включения наблюдений была проведена оценка доли пациентов с аденомой гипофиза и гиперпролактинемией, у которых исследовался уровень ИРФ-1.

На втором этапе исследования доступным для наблюдения пациентам без известных показателей ИРФ-1 проведено его определение.

Далее данные по частоте выявления акромегалии среди пациентов с известным уровнем ИРФ-1, полученные на первом этапе, были суммированы с данными на втором этапе.

При выявлении повышенного уровня ИРФ-1 было проведено исследование уровня СТГ в ходе теста с нагрузкой глюкозой. Диагноз акромегалии считался подтвержденным при выявленном повышении уровня ИРФ-1 выше половозрастной нормы в сочетании

с отсутствием подавления уровня СТГ менее 1,0 нг/мл в ходе пробы с нагрузкой глюкозой.

Критерии включения:

- 1) совершеннолетние пациенты;
- 2) наличие стойкой гиперпролактинемии, подтвержденной двукратным повышением уровня пролактина в сыворотке крови;
- 3) наличие аденомы гипофиза, выявленной при проведении МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием.

Критерии исключения:

- 1) феномен макропролактинемии, который подтверждался преобладанием фракции макропролактина в сыворотке крови;
- 2) первичный гипотиреоз, подтверждавшийся повышением уровня ТТГ (тиреотропного гормона) и снижением уровня Т4 свободного (тироксина свободного);
- 3) прием лекарственных препаратов, способных повышать уровень пролактина, что выяснялось в ходе детального опроса пациентов;
- 4) печеночная и почечная недостаточность, которые исключались в ходе выяснения анамнеза жизни пациента, а также на основании уровней АЛТ (аланинаминотрансферазы), АСТ (аспартатаминотрансферазы) и креатинина в биохимическом анализе крови;
- 5) очевидные клинические признаки акромегалии при детальном осмотре пациента;
- 6) отсутствие в медицинской карте пациента показателей, необходимых для проводимого исследования.

Для дополнительного анализа пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от первоначального повода для гормонального обследования: 1) инциденталомы гипофиза, выявленная по результатам МРТ гипоталамо-гипофизарной области; 2) показания для определения уровня пролактина (жалобы на нагрубание и выделения из молочных/грудных желез, снижение либидо, репродуктивная дисфункция, избыточная масса тела, не связанная с алиментарными причинами), после подтверждения патологической гиперпролактинемии проводилась МРТ гипоталамо-гипофизарной области.

Анализ крови на ИРФ-1, СТГ выполнялся хемилюминесцентным иммунным методом на иммунохимическом анализаторе Unicel Dxl 800, DBC (Diagnostics Biochem Canada), Canada.

МРТ с внутривенным контрастированием (Прохэнс) выполнялась на высокопольном аппарате со сверхсильной индукцией магнитного поля 3,0 Тл в режимах T1ВИ, T2ВИ, FLAIR до и после внутривенного введения контрастного препарата.

Статистический анализ

С целью обработки непараметрических данных для определения середины множества чисел в изучаемой когорте использовалось определение медианы [минимальные значения; максимальные значения]. Данный параметр рассчитывался с помощью программы Microsoft Excel.

Учитывая различия референсных значений уровней ИРФ-1 и пролактина в зависимости от пола и возраста, данные гормональные показатели представлены в виде процента превышения верхней границы референсных значений (ВГРЗ).

Для подсчета этого показателя использовалась следующая формула:

$$\% \text{превышения} = \frac{(Y - \text{ВГРЗ})100\%}{\text{ВГРЗ}},$$

где Y — уровень исследуемого гормона; ВГРЗ — верхняя граница референсных значений исследуемого гормона для данного пола и возраста пациента.

Этическая экспертиза

Рассмотрение протокола настоящего исследования одобрено Независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол заседания №6 от 17.06.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе в исследование было включено 105 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет, среди них — 79 женщин, 26 мужчин; с микроаденомой — 46 пациентов, с макроаденомой — 59. Медиана превышения уровня пролактина в дебюте заболевания составила 371,2 [38,6; 66050,1] %. Подгруппу с инциденталомы гипофиза составил 41 пациент, подгруппу с гиперпролактинемией — 64.

В целом из 105 пациентов уровень ИРФ-1 был определен в 41/105 (39%) случаев; в том числе в подгруппе с инциденталомы гипофиза — в 22/41 (53,7%) случаях, в подгруппе с гиперпролактинемией — в 19/64 (29,7%) случаях.

На этом этапе исследования повышение уровня ИРФ-1 было зафиксировано у 7/41 человек (табл. 1, пациенты №1–7), по результатам проведенного дообследования акромегалия была подтверждена у 2 из них (оба из подгруппы инциденталом — табл. 1, пациенты №1 и 5).

На втором этапе исследования уровень ИРФ-1 был определен еще у 53 пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. У 4 из них был зафиксирован повышенный уровень ИРФ-1 (табл. 1, пациенты №8–11), из которых у одного была подтверждена акромегалия (пациент №8).

В общей сложности уровень ИРФ-1 был определен у 94 больных с гиперпролактинемией и аденомами гипофиза в возрасте от 18 до 85 лет, среди них — 74 женщины, 20 мужчин; с микроаденомой — 42 пациента, с макроаденомой — 52. Медиана превышения уровня пролактина в дебюте заболевания составила 312,7 [38,6; 66050,1] %.

Подгруппа с инциденталомы включала 35 пациентов, подгруппа с гиперпролактинемией — 59 пациентов. Повышение уровня ИРФ-1 было зафиксировано у 11/94 пациентов (6 из подгруппы инциденталом, и 5 — из подгруппы гиперпролактинемии). Акромегалия была подтверждена у 3 из них (2 из подгруппы инциденталом, и 1 — из подгруппы гиперпролактинемии).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных медицинской документации 105 человек показал, что в реальной клинической практике исследование уровня ИРФ-1 было выполнено лишь у 41/105 (39%) пациента с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза. Определение уровня ИРФ-1

Таблица 1. Данные пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза с повышенным уровнем ИРФ-1, в том числе с подтвержденной акромегалией

№	Возраст ¹	Пол	Подгруппа	Объем аденомы ² , мм ³	ПРЛ ^{2,3} , %	ИРФ-1 ³ , %	СТГ ⁴ , нг/мл	Минимальное значение СТГ в ходе ОГТТ, нг/мл
1	30	ж	1	32	64,6	70,8	3,8	1,4
2	38	ж	1	486	545,1	6,2	4,9	0,9
3	71	ж	1	412,7	509,5	8,3	0,1	0,1
4	38	м	1	14 355	25 624	45,6	0,1	0,1
5	51	м	1	8748	121,4	181,3	5,9	2,6
6	60	ж	1	1428	259	14,6	0,46	0,1
7	68	ж	2	6510	11 750	115	3,76	0,3
8	25	ж	2	245	371,2	60,3	12,7	3,3
9	38	м	2	144	163,5	46,6	0,2	0,1
10	41	м	2	112	299,5	20,1	0,1	0,1
11	30	ж	2	1912	86,2	20,9	4,2	0,3

Примечание. Подгруппа 1 — инциденталомы гипофиза. Подгруппа 2 — гиперпролактинемия.

ПРЛ — пролактин; ИРФ-1 — инсулиноподобный ростовой фактор 1 типа; СТГ — соматотропный гормон; ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест; 1 — возраст в момент определения ИРФ-1; 2 — до начала лечения заболевания; 3 — % превышения верхней границы половозрастных референсных значений; 4 — базальный уровень СТГ.

проводится значительно чаще, если у пациента изначально выявлена опухоль гипофиза, а не гиперпролактинемия (53,7 против 29,7% соответственно). Тем не менее полученные данные говорят о том, что в реальной клинической практике не выполняются в полной мере рекомендации по исследованию уровня ИРФ-1 при случайно выявленной аденоме гипофиза [17]. Если же при диагностическом поиске складывается диагноз пролактиномы (гиперпролактинемия + выявленная опухоль гипофиза), скрининг акромегалии проводится еще реже.

На первом этапе исследования были выявлены 2 пациента с акромегалией до развития явных симптомов гиперсекреции гормона роста. Дополнительный скрининг уровня ИРФ-1 среди 53 пациентов помог диагностировать еще 1 случай акромегалии. Всего из 94 пациентов с аденомой гипофиза и гиперпролактинемией акромегалия была выявлена у троих (3,2%).

Andersen A., et al. в ходе 5-летнего наблюдения за 78 пациентами с пролактиномами выявили 3 случая акромегалии у пациентов без исходного повышения уровней ИРФ-1 и СТГ [18]. В исследовании Rosario P., et al. из 121 пациента с пролактиномой на терапии каберголином диагноз акромегалии был установлен 5 пациентам без характерных клинических проявлений [19]. Таким образом, частота выявления акромегалии в этих исследованиях сопоставима с нашими данными.

Превышение верхней границы половозрастных референсных значений уровня ИРФ-1 у обследованных пациентов было отмечено в 11 случаях, и степень превышения варьировала от 6,2 до 181,3% (табл. 1). На изменение уровня ИРФ-1 могут повлиять различные факторы [20], однако среди наших пациентов были исключены нарушения функции щитовидной железы, почечная и печеночная недостаточность, женщины репродуктивного возраста не принимали оральные эстрогенсодержащие препараты, и у них была исключена беременность в момент обследования, мужчины

не принимали препаратов тестостерона. У пациентов с подтвержденной акромегалией процент превышения ИРФ-1 составил более 50%. Возможно, определенная степень повышения уровня ИРФ-1 может послужить точкой отсечения при решении вопроса о целесообразности проведения нагрузочного теста с глюкозой для исключения акромегалии, необходимы дальнейшие исследования. Пациентам с любой степенью повышения уровня ИРФ-1 и физиологическим ответом СТГ на нагрузку глюкозой было проведено повторное тестирование, и уровень ИРФ-1 оказался в пределах половозрастных референсных значений.

У пациентки №7 отмечался значимо повышенный уровень ИРФ-1 — 115% (табл. 1). Однако в ходе теста с нагрузкой глюкозой было зафиксировано подавление СТГ менее 0,4 нг/мл, и при повторных тестированиях уровень ИРФ-1 не превышал половозрастные референсные значения.

У пациентки №2 (табл. 1) базальный уровень СТГ составил 4,9 нг/мл, минимальный СТГ в нагрузочном тесте — 0,9 нг/мл (в высокочувствительных тестах используется пороговое значение уровня СТГ менее 0,4 нг/мл). Однако превышение уровня ИРФ-1 составило лишь 6,2%, и при повторных исследованиях уровень ИРФ-1 не выходил за пределы половозрастной нормы.

Andersen A., et al. выдвинули гипотезу, что в аденомах гипофиза может отмечаться несинхронная гиперсекреция пролактина и гормона роста. Они предложили определять уровень ИРФ-1 не только в момент диагностики пролактиномы, но и ежегодно при динамическом наблюдении [18]. Наличие подавления уровня СТГ в ходе нагрузочного теста с глюкозой также не исключает в полной мере диагноза акромегалии [21, 22]. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами с любыми дискордантными показателями уровней ИРФ-1 и СТГ у пациентов с аденомами гипофиза, так как это может быть ранней стадией развивающейся акромегалии.

Как было показано в различных исследованиях с иммуногистохимическим анализом ткани удаленных опухолей гипофиза, повышение уровня пролактина у пациентов с акромегалией не коррелирует со способностью опухоли секретировать пролактин [23]. Поэтому в рамках заявленного дизайна исследования мы никак не можем судить о частоте соматопролактином или частоте гиперпролактинемии у пациентов с «чистыми» соматотропинами.

У настоящего исследования есть ряд ограничений.

Количество включенных пациентов оказалось не столь велико, и для последующей экстраполяции данных на целевую популяцию требуются дальнейшие исследования.

На первом этапе исследования использовались данные амбулаторных карт, которые могли быть неполными.

Исследования уровня ИРФ-1 проводились в различных лабораториях, поэтому нельзя исключить вероятность лабораторной ошибки при получении повышенного уровня ИРФ-1. Этот факт также не позволяет сделать определенный вывод о точке отсечения % превышения ВГРЗ ИРФ-1, который можно было бы использовать для скрининга акромегалии.

Пациенты, у которых исследовался уровень ИРФ-1 на втором этапе, получали каберголин по поводу гиперпролактинемии. Результаты исследований о влиянии каберголина на уровень ИРФ-1 неоднозначны: есть данные о повышении уровня ИРФ-1 на фоне его приема [24], и есть данные об отсутствии влияния каберголина на уровень ИРФ-1 [25]. Из 53 пациентов, получавших каберголин, повышение уровня ИРФ-1 было отмечено в 5 случаях, что в большей степени поддерживает теорию об отсутствии влияния каберголина на уровень ИРФ-1 у лиц без акромегалии.

Кроме того, среди пациентов с гиперпролактинемией могли быть и пациенты с пролактиномами, и с симптоматической гиперпролактинемией вследствие сдавления ножки гипофиза. Без иммуногистохимической верификации типа опухоли или без клинического ответа на лечение каберголином мы не можем с уверенностью судить о типе гормональной активности опухоли гипофиза. Тем не менее, по данным некоторых исследований, можно сказать, что для гормонально-неактивных макроаденом гипофиза, которые сдавливают ножку гипофиза и являются причиной функциональной гиперпролактинемии, обычно характерен уровень пролактина менее 2000 мЕд/л [23] или менее 300% от ВГРЗ. В нашем исследовании было 43 пациента с превышением уровня пролактина менее 300%, из них 28 человек с микроаденомами гипофиза (уровень пролактина 128,4% [38,5; 299,5]) и 15 — с макроаденомами, которые могут быть условно отнесены к гормонально-неактивным опухолям гипофиза с функциональной гиперпролактинемией (уровень пролактина 137,2 [41,6; 299,3] %). Из пациентов с акромегалией, выявленной в ходе нашего исследования, у пациента №1 с микроаденомой (32 мм³) уровень пролактина превысил 64,6% ВГРЗ, и у пациента №8 с микроаденомой (245 мм³) уровень пролактина был более 300% ВГРЗ. У данных пациентов можно предположить, что аденома является пролактиномой, в то время как у пациента №5 была макроаденома гипофиза и повышение уровня пролактина

(121,4% ВГРЗ), более характерное для сдавления ножки гипофиза. Таким образом, можно предположить, что при любом повышении уровня пролактина скрининг акромегалии будет оправдан.

Направления дальнейших исследований

Как показывают упомянутые исследования, в том числе наше, гиперпролактинемия у пациента с аденомой гипофиза не исключает латентной гиперсекреции акромегалии. Это еще одно перспективное направление в раннем выявлении акромегалии. Проведенное нами исследование поддерживает предположение о том, что у пациентов с пролактиномами необходимо гормональное дообследование для исключения акромегалии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги нашего исследования показывают, что в реальной клинической практике у пациентов с аденомой гипофиза и гиперпролактинемией уровень ИРФ-1 исследуется лишь в 39% случаев. Даже если поводом для гормонального обследования стала случайно выявленная аденома гипофиза, определение уровня ИРФ-1 проводится только у 53% пациентов, несмотря на рекомендации определять уровень ИРФ-1 всем, независимо от клинических признаков акромегалии. Требуется активно применять существующие клинические рекомендации по гормональному обследованию инцидентом гипофиза для оптимизации ранней диагностики акромегалии.

Из 94 человек с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза, у которых не было характерных клинических проявлений акромегалии, заболевание удалось выявить в 3 случаях (3,2%), что можно считать клинически значимым результатом. Учитывая распространенность сочетанного повышения пролактина и гормона роста у пациентов с аденомами гипофиза (на фоне сдавления ножки гипофиза соматотропиномой или совместной гиперсекрецией пролактина и гормона роста аденомой), мы считаем исследование уровня ИРФ-1 в качестве скрининга акромегалии у пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза оправданным. Кроме того, результаты современных исследований говорят о том, что пациентам с пролактиномами можно рекомендовать ежегодное определение уровня ИРФ-1 в процессе динамического наблюдения [18, 19].

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. Уханова Юлия Александровна, Иловайская Ирэна Адольфовна внесли существенный вклад в проведение данного исследования, написание статьи и внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- Белая Ж.Е. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 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. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):93-103] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>
- Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 4–18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LJ, Mel'nichenko GA. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4-18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20135964-18>
- Ribeiro-Oliveira AJ, Brook RA, Munoz KA, et al. Burden of acromegaly in the United States: increased health services utilization, location of care, and costs of care. *J Med Econ.* 2021;24(1):432-439. doi: <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1898968>
- Whittington MD, Munoz KA, Whalen JD, et al. Economic and clinical burden of comorbidities among patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc.* 2021;59:101389. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101389>
- Guo X, Wang K, Yu S, et al. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:610519. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610519>
- Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):203-212. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0623>
- Sisco J, van der Lely AJ. Towards an Earlier Diagnosis of Acromegaly and Gigantism. *J Clin Med.* 2021;10(7). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071363>
- Crisafulli S, Fontana A, L'Abbate L, et al. Development and testing of diagnostic algorithms to identify patients with acromegaly in Southern Italian claims databases. *Sci Rep.* 2022;12(1):15843. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20295-4>
- Caputo M, Ucciero A, Mele C, et al. Use of administrative health databases to estimate incidence and prevalence of acromegaly in Piedmont Region, Italy. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(4):397-402. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0928-7>
- Danilowicz K, Fainstein Day P, Manavela MP, et al. Implementing a screening program for acromegaly in Latin America: necessity versus feasibility. *Pituitary.* 2016;19(4):370-374. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0714-5>
- Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary.* 2011;14(3):217-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0281-0>
- Rosario PW, Calsolari MR. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. *Pituitary.* 2012;15(2):179-183. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0302-7>
- Анциферов М.Б. и др. Селективный скрининг пациентов с ассоциированными соматическими заболеваниями как метод раннего выявления акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. С. 20-30. [Antsiferov MB, Pronin VS, Alekseeva TM, et al. Selective screening of patients with associated somatic diseases as a method of early detection of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):20-30.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12699>
- Guo X, Zhang R, Zhang D, et al. Hyperprolactinemia and Hypopituitarism in Acromegaly and Effect of Pituitary Surgery: Long-Term Follow-up on 529 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:807054. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.807054>
- Мельниченко Г.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 19-26. [Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Hyperprolactinemia. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>
- Дедов И.И. и др. Инциденталомы гипофиза: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 57-68. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, et al. Pituitary incidentalomas: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):57-68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561357-68>
- Andersen M, Hagen C, Frystyk J, et al. Development of acromegaly in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):17-22. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490017>
- Rosário PW, Purisch S. Biochemical acromegaly in patients with prolactinoma during treatment with dopaminergic agonists. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(6). doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000600006>
- Сахнова Е.Е. и др. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и соматотропина (СТГ) в диагностике и мониторинге акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 68. — №1. — С. 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. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021;68(1):40-48.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12791>
- Carosi G, Mangone A, Sala E, et al. Clinical and hormonal findings in patients presenting with high IGF-1 and growth hormone suppression after oral glucose load: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):289-297. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0024>
- Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med.* 2021;10(5). doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10051147>
- Астафьева Л.И. и др. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т. 52. — №3. — С. 30-33. [Astafyeva LI, Marova YI, Kadashev BA, Korshunov AG. Comparative study of prolactin-secreting and hormonally inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2006;52(3):30-33.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200652330-33>
- Akirov A, Greenman Y, Glaser B, et al. IGF-1 levels may increase paradoxically with dopamine agonist treatment for prolactinomas. *Pituitary.* 2018;21(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0891-5>
- Andereggen L, Frey J, Christ E. Long-term IGF-1 monitoring in prolactinoma patients treated with cabergoline might not be indicated. *Endocrine.* 2021;72(1):216-222. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02557-1>

Рукопись получена: 17.08.2023. Одобрена к публикации: 18.09.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Уханова Юлия Александровна [Yuliya A. Ukhanova, researcher];** адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, [address: 61/2 Schepkina street, 129110, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>; SPIN-код: 1728-4009; e-mail: ulya_uhanova95@mail.ru

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент [Irena A. Ilovayskaya, Doctor of Medical Science, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.lov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Уханова Ю.А., Иловайская И.А. Скрининг акромегалии среди пациентов с гиперпролактинемией и аденомой гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl1344>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ukhanova YA, Ilovayskaya IA Acromegaly screening in patients with hyperprolactinemia and pituitary adenoma. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):4-10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13344>

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОПЕРИОДИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДОФАМИНА В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТИРЕОИДНЫМ ПРОФИЛЕМ У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП МУЖЧИН ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА



© Е.В. Типисова*, В.Н. Зябишева, В.А. Аликина, А.Э. Елфимова, И.Н. Молодовская

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова
Уральского отделения Российской академии наук, Архангельск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Знание физиологических механизмов адаптации, возникающих в ответ на изменение фотопериодов, особенно актуально для жителей Европейского Севера. В литературе практически отсутствуют сведения о фотопериодической динамике уровня дофамина в крови, несмотря на его значимую роль в регуляции деятельности организма. В то же время известно о взаимном модулирующем эффекте дофаминергической и тиреоидной систем.

ЦЕЛЬ. Показать соотношение уровня дофамина и содержания гормонов, белков системы «гипофиз — щитовидная железа» и аутоантител к антигенам щитовидной железы в крови с учетом фотопериода года у практически здоровых лиц, проживающих на территории Европейского Севера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовалось 20 мужчин (80 проб) — практически здоровое мужское население г. Архангельска в различные фотопериоды года: увеличение продолжительности светового дня (март), его максимальная продолжительность (июнь), уменьшение (сентябрь), минимальная продолжительность (декабрь). Жители поселков и кочующее аборигенное население (100 человек) обследовались в течение двух фотопериодов года — март и декабрь. В сыворотке крови определяли уровни йодтиронинов, ТТГ, ТГ, антител к ТПО, антител к ТГ, в плазме — уровень дофамина с использованием методов ИФА.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У жителей г. Архангельска в июне по сравнению с декабрем выше содержание дофамина в крови (0,502 и 0,365 нмоль/л, $p=0,01$), уровней Т3 (1,09 и 0,94 нмоль/л, $p=0,003$), Т4 (113,45 и 99,03 нмоль/л, $p=0,0002$). В сентябре по сравнению с июнем регистрировали снижение дофамина (0,235 нмоль/л, $p=0,0003$), Т3 (0,92 нмоль/л, $p=0,004$) при повышении ИПК (Т4/Т3) с 106,54 до 117,89 усл.ед. ($p=0,006$). У кочующего аборигенного населения в марте по сравнению с декабрем зарегистрирована тенденция к более высокому содержанию дофамина (0,00 и 0,394 нмоль/л, $p=0,07$) при снижении свТ4 (15,20 и 13,90, $p=0,015$), ИПК (свТ4/свТ3) с 3,13 до 2,28 усл.ед. ($p=0,006$). В декабре у 67% кочующего населения регистрируются недетектируемые значения дофамина (0 нмоль/л) и у 22% — сверхнормативные значения дофамина, в марте у 27% — сверхнормативные значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Показаны однонаправленные изменения в крови уровней дофамина и активности щитовидной железы у мужчин Европейского Севера с их снижением в периоды уменьшения и минимальной продолжительности светового дня и повышением — в периоды нарастания и максимальной длительности светового дня.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мужчины; Россия; сезоны; фотопериод; тиреоидные гормоны; дофамин; кочующее население.

STUDY OF THE PHOTOPERIODIC DYNAMICS OF THE PERIPHERAL DOPAMINE CONTENT IN COMPARISON WITH THE THYROID PROFILE IN VARIOUS GROUPS OF MEN FROM THE EUROPEAN NORTH

© Elena V. Tipisova*, Valentina N. Zyabisheva, Victoria A. Alikina, Aleksandra E. Elfimova, Irina N. Molodovskaya

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Science,
Arkhangelsk, Russia

BACKGROUND: Knowledge of the physiological mechanisms of adaptation arising in response to changes in photoperiods is especially important for residents of the European North. In the literature, there is practically no information about photoperiodic dynamics of serum dopamine level, despite its significant role in the regulation of the body's activity. The mutual modulating effect of the dopaminergic and thyroid systems is known.

AIM: To show the ratio of dopamine levels and the content of hormones, proteins and autoantibodies of the thyroid system, taking into account photoperiod of the year, in practically healthy populations of the European North.

MATERIALS AND METHODS: Healthy male population (20 men) of Arkhangelsk was examined in various photoperiods of the year (80 samples): an increase in the length of daylight hours (March), its maximum duration (June), a decrease (September), and a minimum duration (December). The inhabitants of the settlements and the nomadic aboriginal population (100 men) were examined during 2 photoperiods of the year — March and December. The serum levels of iodothyronines, TSH, TG, antibodies to TPO, antibodies to TG and plasma level of dopamine were determined using ELISA methods.



RESULTS: Residents of Arkhangelsk in June compared to December have higher levels of dopamine (0.502 and 0.365 nmol/l, $p=0.01$), T3 (1.09 and 0.94 nmol/l, $p=0.003$), T4 (113.45 and 99.03 nmol/l, $p=0.0002$). In September, compared with June, a decrease in dopamine (0.235 nmol/l, $p=0.0003$), T3 (0.92 nmol/l, $p=0.004$) was recorded with an increase in T4/T3 ratio from 106.54 to 117.89 units ($p=0.006$). The nomadic aboriginal population in March compared with December showed a tendency to a higher content of dopamine (0.00 and 0.394 nmol/l, $p=0.07$) with the decrease in fT4 (15.20 and 13.90, $p=0.015$), fT4/fT3 ratio from 3.13 to 2.28 units ($p=0.006$). In December, 67% of nomadic population had undetectable dopamine values (0 nmol/l) and 22% — excess dopamine values, in March 27% — excess values.

CONCLUSION: Unidirectional changes in dopamine and thyroid activity in men of the European North were shown with their decrease during periods of decrease and minimum daylight hours and an increase during periods of increase and maximum daylight hours.

KEYWORDS: men; Russia; seasons; photoperiod; thyroid hormones; dopamine; nomadic population.

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема изучения фотопериодических реакций организма человека, что особенно актуально для северных широт, не теряет своей актуальности в современном мире. Знание фундаментальных основ физиологических механизмов, возникающих в ответ на изменение освещенности, необходимо для учета состояния различных звеньев организма и своевременного проведения необходимых диагностических, профилактических или лечебных мероприятий. В настоящее время хорошо изучены циркадные ритмы живых организмов. Подробно описаны механизмы влияния освещенности на различные системы организма, в том числе на эндокринную и симпатoadреналовую [1–3]. Окологодовые (сезонные) ритмы начали изучать гораздо позже, и сведений о влиянии мелатонина на тиреоидную ось в контексте годовой изменчивости не так много [1]. Большинство исследований сезонной изменчивости симпатoadреналовой системы связано с изучением содержания норадреналина как одного из маркеров ее активности [4–6], либо вариабельности сердечного ритма [7] или изменения показателей артериального давления [8], а также риска развития гипертонических кризов [9]. Данные, касающиеся ингибирующего влияния мелатонина на высвобождение дофамина, также крайне ограничены [10]. В то же время сведений о сезонных изменениях уровней гормонов щитовидной железы, которые в северных широтах в большой степени связаны с контрастной фотопериодикой, достаточно много [11–12]. Существуют доказательства как ингибирующего, так и взаимного стимулирующего действия дофаминергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем [13–14], однако сочетанное изменение их активности в динамике фотопериодов года в доступной литературе не встречается. Особый интерес представляет изучение этих особенностей у различных групп населения Европейского Севера, отличающихся либо генетически (европеоидное и аборигенное население), либо образом жизни (оседлое и кочующее аборигенное население).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать соотношение уровня дофамина и содержания гормонов, белков системы «гипофиз — щитовидная железа» и аутоантител к антигенам щитовидной железы в крови с учетом фотопериода года у практически здоровых лиц, проживающих на территории Европейского Севера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения и время исследования

Обследование проводили в г. Архангельске (64°32'24" с.ш., март, июнь, сентябрь, декабрь 2018 г.), а также в ходе экспедиций в селе Несь Заполярного района Ненецкого автономного округа (НАО) (66°36'06" с.ш., декабрь 2010 г., 2011 г.), в МО Совполье Мезенского района Архангельской области (65°17'35" с.ш., март 2012 г.), МО Сояна Мезенского района Архангельской области (65°46'45" с.ш., март 2013 г.). Сбор материала осуществлялся в различные фотопериоды года: период увеличения продолжительности светового дня, его максимальной продолжительности, уменьшения и минимальной продолжительности светового дня. Критериями выбора месяца обследования были периоды весеннего (март) и осеннего (сентябрь) равноденствия, а также летнего (июнь) и зимнего (декабрь) солнцестояния.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучались 4 популяции постоянных жителей Европейского Севера мужского пола: местные европеоидные жители г. Архангельска (городские жители), постоянные жители поселков (местные европеоидные жители, оседлое аборигенное население), а также кочующее близ поселков аборигенное население.

Популяция «местные жители г. Архангельска»

Критерии включения: мужчины 22–45 лет (молодой возраст по критериям ВОЗ), родившиеся и постоянно проживающие на Севере, европеоидное население.

Популяция «местные жители поселков»

Критерии включения: мужчины 22–59 лет (молодой и средний возраст по критериям ВОЗ), родившиеся и постоянно проживающие на Севере, европеоидное население.

Популяция «оседлое аборигенное население»

Критерии включения: мужчины 22–59 лет (молодой и средний возраст по критериям ВОЗ), ненцы, коми, проживающие в поселках.

Популяция «кочующее аборигенное население»

Критерии включения: мужчины 22–59 лет (молодой и средний возраст по критериям ВОЗ), ненцы, коми, кочующие в периоды обследования близ поселков.

Критерии включения: к группе «практически здоровые лица» относили людей, не состоящих на диспансерном учете у эндокринолога и кардиолога и не имеющих на настоящий момент жалоб со стороны здоровья.

Критерии исключения: лица, находящиеся на учете у эндокринолога, кардиолога, имеющие обострение хронических или наличие острых заболеваний, а также наличие стрессовых ситуаций и употреблявшие алкоголь за 2–3 дня до исследования. К стрессовым ситуациям относили психоэмоциональное напряжение, возникающее на фоне различных семейных, рабочих, общественных событий.

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

Способ формирования выборки — вероятностная стратифицированная выборка с распределением по подгруппам в зависимости от характеристик, значимых для исследования.

Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное исследование. В подгруппе «местные жители г. Архангельска» проводилось динамическое проспективное (в течение года в каждый из сезонов) одновыборочное сравнительное исследование. В подгруппах «местные жители поселков», «оседлое аборигенное население», «кочующее аборигенное население» — одномоментное одновыборочное сравнительное.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Участники исследования заполняли информированное согласие на исследование, проходили анкетирование, а также измерение антропологических данных, параметров сердечно-сосудистой системы, осуществлялся забор венозной крови медицинским персоналом в утренние часы натощак.

Методы

Для формирования групп, обследованных с учетом критериев включения и исключения, проводилось анкетирование, а также измерение массы тела, роста, систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений. У лиц, соответствующих критериям отбора, проводили забор венозной крови.

Уровни гормонов определяли методом иммуноферментного *in vitro* анализа (ИФА) на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (Human GmbH, Германия) и фотометре Stat Fax 303 (Awareness, США). В сыворотке крови определяли уровни: тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), свободного тироксина (свТ4), трийодтиронина (Т3), свободного трийодтиронина (свТ3) (ООО «Компания Алкор Био», Россия; Human GmbH, Германия), антител к тиреопероксидазе (АнтиТПО), антител к тироглобулину (АнтиТГ) (ООО «Компания Алкор Био», Россия; Euroimmun, Германия), тиреоглобулина (ТГ) (ООО «Компания Алкор Био», Россия; DRG Instruments GmbH, Германия), тиронинсвязывающего глобулина (ТСГ) (Monobit Ins, США). В плазме крови определяли уровни дофамина наборами фирмы Labor Diagnostika

Nord (Германия). За норму принимались референсные значения, прилагаемые к используемым тест-наборам.

Для оценки функционального состояния щитовидной железы определялись универсальные системные индексы, позволяющие анализировать процессы периферической конверсии и механизмы обратной связи в системе «гипофиз — щитовидная железа»: индекс периферической конверсии (ИПК), индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) и интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) по следующим формулам:

$$\text{ИПК} = \text{T4} / \text{T3} \quad (1)$$

$$\text{ИпПК} = \text{свТ4} / \text{свТ3} \quad (2)$$

$$\text{ИТИ} = (\text{свТ3} + \text{свТ4}) / \text{ТТГ} \quad (3)$$

Статистический анализ

Проведена статистическая обработка данных лабораторных исследований с учетом пола (мужчины), группы населения (аборигенное население, местное европеоидное население), района проживания (г. Архангельск, поселки АЗРФ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, INC. USA, обладатель лицензии ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с применением критерия Шапиро-Уилка. В связи с отклонением большинства изучаемых параметров от закона нормального распределения, применяли непараметрические критерии анализа. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде центральной тенденции — медианы (Me) и процентильных интервалов (10 и 90 процентилей). В тексте представлено как Me (10; 90%). Проводился расчет значений доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий между связанными выборками применялся непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для изучения связей между количественными показателями применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Комиссия по биомедицинской этике при Институте физиологии природных адаптаций УрО РАН постановила «принять положительное этическое заключение об одобрении пакета документов научного исследования согласно теме диссертационной работы» (протокол от 17.12.2010). Этический комитет ФГБУН ФИЦКИА РАН заключает: «Условия планируемых исследований соответствуют общепринятым нормам морали, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследований; участники исследования информируются о целях, методах, ожидаемой пользе исследования; согласие субъекта на участие в исследованиях получено» (протокол № 2 от 04.11.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе аналитического поперечного неконтролируемого исследования было обследовано 120 мужчин, родившихся и постоянно проживающих на территориях АЗРФ: 20 человек в динамике четырех фотопериодов года (80 проб) — жители г. Архангельска в возрасте 22–44 лет ($33,8 \pm 1,1$ года ($M \pm m$)) — молодой возраст по классификации ВОЗ; 55 мужчин в возрасте 22–59 лет ($44,6 \pm 1,6$ года) — молодой и средний возраст по классификации ВОЗ, проживающих в поселках (русские — 28, оседлое аборигенное население — 18 и кочевое аборигенное население — 9 человек) — в период минимальной продолжительности светового дня; 45 мужчин в возрасте 22–59 лет ($44,4 \pm 1,6$ года), проживающих в поселках (русские — 30 и кочевые — 15 человек) — в период увеличения светового дня.

У жителей г. Архангельска вес, рост и ИМТ не изменялись по сезонам года и составили: $78,4 \pm 2,5$ кг, $178,1 \pm 1,5$ см, $24,8 \pm 0,9$ кг/м².

У местных жителей г. Архангельска показано, что уровни дофамина в периферической крови были максимальны в июне и значимо снижались в период уменьшения продолжительности светового дня. Содержание дофамина в марте превышало его уровни в сентябре, а его медианные значения в марте и декабре не отличались. Концентрации, превышающие границу нормы, были выявлены у 15% (3/20 человека) в июне и по 5% (1/20) в марте и декабре. В сентябре высоких значений дофамина зарегистрировано не было. Недетектируемых значений дофамина (0 нмоль/л) в изучаемой группе также не наблюдали. При рассмотрении значений, отклоняющихся от 10 и 90 перцентилей, было показано, что в декабре отмечается некоторый дисбаланс в содержании дофамина: так, у 15% (3/20) регистрировали повышенные, а у 20% (4/20) — пониженные значения.

Ранее нами была рассмотрена фотопериодическая динамика уровней тиреоидных гормонов и аутоантител [15], которая демонстрирует более низкие значения уровней общих фракций йодтиронинов и ТГ при повышении аутоантител к ТПО в осенне-зимний период. При анализе тиреоидных индексов, изменяющихся в динамике фотопериодов года, следует отметить ИПК, который повышался в осенний период относительно других сезонов. При отсутствии динамики свободных фракций йодтиронинов показана динамика уровней ИТИ, который в осенний период был максимален на фоне более низкого уровня ТТГ в крови. Содержание ТСГ в сыворотке крови было минимальным в декабре по сравнению с периодом максимального светового дня и его уменьшения (табл. 1).

Корреляции уровней дофамина с параметрами системы «гипофиз — щитовидная железа» показали, что максимальный уровень дофамина в июне имел связь с содержанием ТТГ ($r=0,525$; $p=0,017$), ИПК ($r=-0,520$; $p=0,019$) и ИпПК ($r=-0,474$; $p=0,035$). В период минимальной продолжительности светового дня регистрировали наличие связей между уровнями дофамина и ТЗ ($r=0,673$; $p=0,001$), свТЗ ($r=0,644$; $p=0,002$), ИПК ($r=-0,539$; $p=0,014$). В этот же сезон года показана положительная связь между уровнем дофамина и АнтиТПО ($r=0,771$; $p=0,00007$). Корреляций между уровнем дофамина и показателями

сердечно-сосудистой системы (САД, ДАД, ЧСС) выявлено не было.

Данные по антропометрическим показателям среди населения поселков и кочующего населения представлены в таблице 2. Анализ представленных данных позволил показать, что ИМТ практически не отличается у обследованных групп населения, при регистрации более низкого роста и веса у кочующего аборигенного населения по сравнению с местным европеоидным населением поселков.

При обследовании группы кочующего аборигенного населения было показано, что в период увеличения продолжительности светового дня по сравнению с минимальным световым днем ниже значение ИпПК, а также имеется тенденция более высокого содержания дофамина и ТГ при более низких значениях свТ4. Значения ЧСС при этом были выше у кочующего населения по сравнению с местным населением поселков. У местного европеоидного населения поселков, обследованного в эти же периоды, в марте было отмечено увеличение ИТИ при более низком содержании ТТГ и увеличении САД по сравнению с декабрем (табл. 3).

Анализируя корреляции между изучаемыми параметрами для разных групп населения, выявили, что в период увеличения продолжительности светового дня связи между уровнем дофамина и общим ТЗ ($r=0,690$; $p=0,006$) и свТЗ ($r=0,672$; $p=0,009$) характерны только для кочующего аборигенного населения. У местного европеоидного и оседлого аборигенного населения, соответственно, присутствуют положительные связи между содержанием дофамина и Т4 ($r=0,445$; $p=0,016$) и дофамина и АнтиТПО ($r=0,670$; $p=0,025$). У обобщенной выборки лиц, проживающих в поселках и кочующих, показано наличие корреляции между уровнем дофамина и САД ($r=0,26$; $p=0,023$).

Доля лиц с отклоняющимися от нормы значениями дофамина для разных групп населения поселков представлена в таблице 4. Большой процент обследуемых с недетектируемыми значениями дофамина (0 нмоль/л) выявлен в период минимальной продолжительности светового дня, что особенно выражено среди аборигенного населения, как кочующего, так и оседлого. Для кочующего и местного европеоидного населения показано наличие как недетектируемых, так и сверхнормативных значений дофамина. В период увеличения продолжительности светового дня для большей части кочующих аборигенов характерным является наличие сверхнормативных значений дофамина в отличие от европеоидного населения с референтными значениями дофамина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Выборки обследуемых осуществлялись в определенные контрастные фотопериоды года среди мужчин, которые проживали либо в городе Архангельске, либо в поселках, ведя при этом кочевой, оседлый образ жизни (для аборигенов), или являлись местными неаборигенными жителями поселка, в результате чего полученные выборки являются репрезентативными для экстраполяции на целевые популяции мужчин.

Таблица 1. Содержание гормонов системы «гипофиз — щитовидная железа», аутоантител к антигенам щитовидной железы дофамина в крови и показателей ССС у мужчин г. Архангельска в различные фотопериоды года (результаты представлены в виде медианы, 10; 90 перцентилей и 95% доверительного интервала)

Показатель	Март (1)	Июнь (2)	Сентябрь (3)	Декабрь (4)	P-уровень
ТТГ 0,23–3,4 мМЕ/л	2,37 (0,87; 3,17) (1,80; 2,54)	2,01 (1,04; 4,06) (1,66; 2,55)	1,65 (0,86; 2,67) (1,43; 2,12)	2,56 (2,56; 3,59) (1,92; 2,90)	$p_{2-3}=0,007$ $p_{1-3}=0,035$ $p_{3-4}=0,026$
ТЗ 1,0–2,8 нмоль/л	1,04 (0,86; 1,37) (0,98; 1,17)	1,09 (0,82; 1,38) (0,98; 1,19)	0,92 (0,73; 1,21) (0,85; 1,01)	0,94 (0,75; 1,26) (0,88; 1,07)	$p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,004$ $p_{2-4}=0,003$
Т4 53–158 нмоль/л	111,91 (95,96; 134,31) (107,13; 123,90)	113,45 (101,41; 126,49) (109,32; 118,40)	111,07 (87,22; 128,79) (102,13; 116,44)	99,03 (90,59; 117,13) (94,20; 107,92)	$p_{1-4}=0,002$ $p_{2-4}=0,0002$ $p_{3-4}=0,014$
свТЗ 2,5–7,5 пмоль/л	5,09 (4,16; 5,59) (4,75; 5,25)	5,21 (4,69; 6,68) (5,06; 5,71)	5,35 (4,39; 5,85) (4,82; 5,71)	5,23 (4,30; 6,07) (4,78; 5,50)	$p>0,05$
свТ4 10,0–23,2 пмоль/л	12,55 (11,20; 14,90) (12,24; 13,52)	13,05 (11,70; 14,90) (12,72; 13,80)	12,90 (10,30; 15,20) (11,78; 13,60)	12,90 (11,70; 15,10) (12,43; 13,72)	$p>0,05$
ИпПК (свТ4/свТЗ), 1,37–4,43	2,59 (2,24; 3,28) (2,43; 2,78)	2,44 (2,10; 2,88) (2,35; 2,62)	2,44 (1,87; 3,10) (2,25; 2,67)	2,54 (2,16; 3,15) (2,39; 2,78)	$p>0,05$
ИТИ ((свТ4+свТЗ)/ТТГ), 7,04–27,21	7,60 (4,61; 17,57) (7,05; 12,29)	9,18 (4,38; 15,72) (6,92; 15,86)	10,20 (4,11; 15,92) (8,96; 14,19)	7,33 (4,21; 16,24) (6,05; 13,91)	$p_{1-3}=0,021$ $p_{3-4}=0,037$
ИПК (Т4/ТЗ)	101,92 (91,13; 150,17) (99,58; 121,42)	106,54 (86,30; 146,81) (99,05; 117,19)	117,89 (94,96; 142,36) (110,91; 126,53)	102,89 (86,55; 129,41) (98,14; 113,31)	$p_{2-3}=0,006$ $p_{3-4}=0,002$
ТГ ≤55 нг/мл	26,91 (9,52; 52,61) (21,06; 36,28)	20,90 (20,90; 47,36) (18,24; 33,63)	20,21 (20,21; 47,64) (16,11; 29,58)	19,87 (19,87; 52,88) (15,79; 31,94)	$p_{1-3}=0,007$ $p_{1-4}=0,018$
ТСГ, 12–26 мкг/мл	13,98 (9,02; 18,46) (12,56; 15,57)	15,09 (10,82; 19,74) (13,76; 16,43)	14,62 (10,92; 19,13) (12,76; 16,20)	12,20 (8,03; 17,60) (11,09; 14,19)	$p_{2-4}=0,002$ $p_{3-4}=0,019$
АнтиТГ ≤65 Ед/мл	0,0 (0,0; 0,58) (0,027; 00,44)	0,0 (0,0; 0,29) (-0,026; 0,14)	0,0 (0,0; 0,87) (0,02; 0,39)	0,0 (0,0; 0,58) (-0,1; 0,51)	$p>0,05$
АнтиТПО ≤30 Ед/мл	0,08 (0,0; 2,59) (-0,30; 2,38)	0,24 (0,0; 5,99) (0,12; 2,77)	0,49 (0,08; 8,25) (-0,48; 5,82)	0,65 (0,0; 6,39) (0,07; 3,34)	$p_{1-3}=0,0005$ $p_{1-4}=0,008$
Дофамин (<0,653 нмоль/л)	0,365 (0,257; 0,555) (0,319; 0,438)	0,502 (0,324; 0,690) (0,431; 0,592)	0,235 (0,086; 0,455) (0,184; 0,308)	0,365 (0,018; 0,626) (0,256; 0,443)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,0003$ $p_{2-4}=0,01$
САД мм рт.ст.	127 (113; 140,5) (120,1; 137,5)	121,5 (115; 135) (119; 131,5)	122 (112; 155,5) (118,5; 137,5)	126,5 (107; 142,5) (119,8; 132,5)	$p>0,05$
ДАД мм рт.ст.	81 (65,5; 93,5) (75,4; 88,6)	77,5 (70,5; 93) (74,1; 84,3)	75 (64; 100,5) (72,9; 84,5)	77,5 (69,5; 90,5) (74,7; 83,9)	$p>0,05$
ЧСС уд/мин	66 (58,5; 84,0) (64,8; 73,3)	66 (56,5; 80,5) (63,1; 71)	71,5 (56,5; 80) (65,4; 74,6)	71,5 (59,5; 84,5) (67,4; 77,2)	$p>0,05$

Таблица 2. Антропометрические данные у мужчин Арктической зоны РФ с учетом продолжительности светового дня и группы населения (результаты представлены в виде среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего (m))

Показатель, ед. измерения	Период увеличения продолжительности светового дня (март)		Период минимальной продолжительности светового дня (декабрь)			p-уровень
	кочующее аборигенное население	местное население поселков	кочующее аборигенное население	оседлое аборигенное население	местное население поселков	
	1	2	3	4	5	
ИМТ, кг/м ²	26,2±0,8	27,9±0,8	26,6±1,9	28,4±1,7	26,3±0,9	p>0,05
Вес, кг	73,0±2,4	84,1±2,2	68,3±5,0	81,1±4,8	80,8±4,3	p ₁₋₂ =0,003
Рост, см	166±1,8	173,5±1,5	160,0±2,0	169±2,3	174,5±1,8	p ₁₋₂ =0,006

Сопоставление с другими публикациями

Данные по сезонному изменению уровней дофамина в периферической крови человека и животных практически отсутствуют [16], хотя фотопериодические эффекты на дофаминергические функции в головном мозге человека и животных изучались достаточно широко [17]. Полученные нами результаты по снижению уровней дофамина в периферической крови в период уменьшения продолжительности светового дня согласуются с исследованиями по изучению сезонных аффективных расстройств, которые проявляются в темный период года [18], и в механизмах развития которых значительную роль играет дофаминовая система головного мозга [19]. Максимальные значения дофамина регистрировали в июне, что согласуется с работами Timothy D. Brewertona [20], где было показано наличие положительных корреляций между содержанием в спинномозговой жидкости метаболита дофамина — гомованилиновой кислоты и солнечным светом у здоровых людей. В другом исследовании показатели гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости здоровых людей были самыми низкими весной и самыми высокими летом [21]. Есть мнение, что, несмотря на разные источники синтеза центрального и периферического дофамина, они могут иметь общую регуляцию, хотя находятся под контролем со стороны различных промоторных областей [22]. Кроме того, по некоторым данным, дофамин головного мозга может влиять на уровень периферического дофамина [23]. Периферический дофамин, который мы рассматриваем в своей работе, оказывает влияние на сердечно-сосудистую, пищеварительную, иммунную и гормональную системы, а также регулирует функцию почек [22]. Вследствие этого знание фотопериодической динамики уровня плазменного дофамина является новым и значимым фактом не только для фундаментальной физиологии, но и для практического здравоохранения.

Рассматривая соотношение уровней периферического дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у жителей г. Архангельска, обнаружено, что максимальные значения дофамина в июне выявлены на фоне более высокой активности системы «гипофиз — щитовидная железа» (Т3, Т4) с регистрацией отрицательной корреляции дофамина с ИПК, что, возможно, указывает на стимулирующую роль дофамина в процессах конверсии тиреоидных гормонов, механизмах их синтеза и секреции, что ранее было показано в экспериментальных работах [14, 24].

Снижение уровня дофамина в период уменьшения светового дня сочетается с понижением периферической конверсии йодтиронинов, что подтверждает положение о влиянии дофамина на механизмы конверсии тиреоидных гормонов. Соответственно, в этот период при неизменном уровне общего Т4 значительно снижается содержание общих фракций более активного Т3. Кроме того, снижается уровень ТГ — белка, выполняющего важную роль в синтезе тиреоидных гормонов и являющегося резервом йодтиронинов в полости фолликула. Это косвенным образом может указывать на замедление процессов синтеза и запасаения тиреоидных гормонов в тиреоцитах, т.к. небольшое количество ТГ высвобождается из тиреоцитов в кровотоки [25–27]. При этом известно о роли дофамина в поглощении йода и его органификации, что также усиливает процессы синтеза тиреоидных гормонов, а также о значении дофамина в индукции секреции гормонов щитовидной железы путем эндоцитоза тиреоглобулина и выброса тиреоидных гормонов в кровь [24]. Снижение уровня дофамина в осенний период сопряжено с нарастанием уровней АнтиТПО, что может объясняться снижением ингибирующего воздействия высоких уровней дофамина на антителообразование, в частности на продукцию иммуноглобулина класса G, к которым относится АнтиТПО. Одним из возможных механизмов влияния дофамина на иммунную систему является стимулирование лимфопрлиферации и активизации дифференцировки Т-хелперов, что в итоге приводит к повышению созревания антителообразующих клеток и синтезу иммуноглобулинов. Однако было показано, что при высоком уровне дофамина регистрировалось повышение содержания иммуноглобулинов классов IgM и IgE и снижение уровней IgG и IgA [28–30]. В свою очередь повышение уровней АнтиТПО может способствовать угнетению процесса синтеза тиреоидных гормонов, т.к. тиреопероксидаза участвует в механизмах продукции тиреоидных гормонов. Таким образом, сочетание низких уровней дофамина с уменьшением значений ИПК, ТГ и повышением АнтиТПО в сентябре, возможно, указывает на снижение дофаминовой регуляции аутоиммунных реакций, а также процессов конверсии тиреоидных гормонов, их синтеза и запасаения в этот период года.

В периоды минимальной продолжительности и увеличения продолжительности светового дня показаны сходные уровни дофамина, однако активность щитовидной железы выше в период увеличения

Таблица 3. Содержание гормонов системы «гипофиз — щитовидная железа», аутоантител к антигенам щитовидной железы, дофамина в крови и показателей ССС у мужчин Арктической зоны РФ с учетом продолжительности светового дня и группы населения (результаты представлены в виде медианы, 10; 90 перцентилей и 95% доверительного интервала)

Показатель, ед. измерения	Период увеличения продолжительности светового дня (март)		Период минимальной продолжительности светового дня (декабрь)			p-уровень
	кочующее аборигенное население	местное население поселков	кочующее аборигенное население	оседлое аборигенное население	местное население поселков	
	1	2	3	4	5	
ТТГ, мкМЕ/л	2,98 (1,55; 4,70) (1,41; 3,14)	1,60 (0,85; 3,50) (1,11; 1,87)	2,60 (0,60; 4,00) (0,71; 2,02)	2,10 (0,80; 5,30) (1,18; 2,36)	1,90 (1,30; 3,50) (0,65; 1,13)	$p_{2-5}=0,04$ $p_{1-2}=0,005$
ТЗ, нмоль/л	2,11 (1,39; 3,12) (0,60; 1,30)	1,71 (1,31; 2,18) (0,24; 0,41)	1,90 (1,10; 3,20) (0,52; 1,49)	1,45 (1,00; 1,90) (0,28; 0,56)	1,40 (1,10; 2,50) (0,46; 0,79)	$p_{1-2}=0,03$
Т4, нмоль/л	95,96 (78,22; 113,29) (10,90; 24,22)	99,80 (68,30; 120,71) (14,71; 24,83)	111,50 (87,20; 126,00) (9,30; 26,38)	99,15 (73,50; 129,70) (19,64; 39,24)	105,60 (72,90; 126,50) (16,60; 28,58)	$p>0,05$
свТЗ, пмоль/л	6,00 (5,30; 11,29) (1,76; 3,79)	5,70 (5,00; 6,60) (0,49; 0,84)	5,05 (1,50; 8,20) (1,52; 4,69)	4,70 (2,40; 8,50) (1,50; 3,07)	5,00 (3,40; 8,10) (1,63; 2,81)	$p>0,05$
свТ4, пмоль/л	13,90 (11,60; 16,00) (1,56; 3,36)	15,85 (12,40; 18,10) (1,78; 3,01)	15,20 (14,00; 18,10) (0,83; 2,38)	16,35 (11,90; 19,60) (2,07; 4,14)	16,25 (12,10; 19,60) (2,50; 4,30)	$p_{1-3}=0,015$ $p_{1-2}=0,006$
ИпПК свТЗ/свТ4 усл. ед.	2,28 (1,19; 2,95) (0,54; 1,17)	2,77 (2,12; 3,48) (0,37; 0,63)	3,13 (1,85; 9,93) (1,98; 6,11)	2,95 (2,22; 6,35) (1,07; 2,19)	2,89 (1,73; 4,97) (1,44; 2,48)	$p_{1-3}=0,006$ $p_{1-2}=0,003$
ИТИ (свТ4+свТЗ/ТТГ), усл. ед.	6,83 (4,27; 13,40) (3,05; 7,01)	14,33 (6,80; 30,13) (5,71; 11,19)	7,55 (5,50; 23,33) (4,16; 11,81)	10,89 (3,28; 27,89) (6,35; 12,69)	10,60 (5,63; 18,38) (3,24; 5,58)	$p_{2-5}=0,025$ $p_{1-2}=0,002$
ИПК (Т4/ТЗ), усл. ед.	45,64 (29,26; 64,37) (9,82; 21,82)	57,31 (43,17; 74,47) (10,60; 17,90)	49,16 (34,84; 114,55) (21,68; 61,50)	70,74 (49,00; 92,50) (13,31; 26,58)	58,01 (37,21; 104,58) (17,82; 30,69)	$p_{1-2}=0,009$
ТГ, нг/мл	26,92 (11,12; 36,20) (9,29; 20,64)	6,57 (4,00; 23,23) (6,32; 11,13)	9,60 (2,00; 29,90) (6,45; 19,85)	5,00 (1,40; 11,60) (2,98; 6,11)	4,85 (1,00; 15,70) (5,32; 9,88)	$p_{1-3}=0,06$ $p_{1-2}<0,001$
АнтиТГ, МЕ/л	0,68 (0,00; 1,37) (0,52; 1,25)	-	0,20 (0,00; 9,00) (2,74; 7,79)	9,80 (6,90; 17,50) (2,81; 7,06)	8,90 (5,50; 20,80) (7,09; 14,17)	$p_{3-4}=0,003$ $p_{3-5}<0,001$
АнтиТПО, МЕ/мл	5,35 (0,89; 16,70) (5,82; 13,42)	-	2,75 (1,70; 20,20) (4,47; 13,74)	2,90 (1,60; 13,20) (3,5; 8,79)	3,35 (1,30; 14,70) (3,38; 6,76)	$p>0,05$
Дофамин, нмоль/л	0,394 (0,224; 0,788) (0,17; 0,38)	0,361 (0,204; 0,540) (0,11; 0,19)	0,00 (0,00; 0,914) (0,25; 0,70)	0,00 (0,00; 0,653) (0,22; 0,45)	0,248 (0,00; 0,849) (0,31; 0,54)	$p_{1-3}=0,07$
САД мм рт.ст.	140,0 (129,0; 154,0) (133,7; 149,6)	145,0 (124,0; 170,0) (140,8; 155,1)	137,0 (125,0; 211,0) (41,9; 273,4)	134,0 (119,0; 161,0) (129,2; 146,5)	134,5 (118,0; 149,0) (127,8; 143,4)	$p_{2-5}=0,002$
ДАД мм рт.ст.	93,0 (81,0; 111,0) (85,0; 100,1)	91,0 (76,0; 112,0) (85,6; 95,8)	93,0 (72,0; 102,0) (50,7; 127,2)	88,0 (71,0; 98,0) (79,8; 92,19)	86,5 (77,0; 94,0) (81,1; 88,8)	$p>0,05$
ЧСС уд/мин	82,0 (74,0; 103,0) (76,8; 90,8)	69,0 (56,0; 86,0) (65,6; 76,6)	72,5 (69,0; 76,0) (28,0; 116,9)	80,5 (66,5; 95,5) (71,2; 88,3)	74,0 (57,0; 89,0) (68,4; 77,9)	$p_{1-2}=0,008$

Таблица 4. Доля лиц (%) с различными уровнями дофамина в крови у мужчин Арктической зоны РФ с учетом продолжительности светового дня и группы населения

Группа дофамина	Период увеличения продолжительности светового дня (март)		Период минимальной продолжительности светового дня (декабрь)			p-уровень
	кочующее аборигенное население	местное население поселков	кочующее аборигенное население	оседлое аборигенное население	местное население поселков	
	1	2	3	4	5	
Недетектируемый уровень дофамина (0 нмоль/л)	6	3	67	67	39	$p_{1-3}=0,0014$ $p_{2-5}=0,0007$
Референтный уровень дофамина (<0,653 нмоль/л)	67	94	11	28	39	$p_{1-3}=0,0077$ $p_{2-5}<0,001$
Сверхнормативный уровень дофамина (>0,653 нмоль/л)	27	3	22	5	22	$p_{2-5}=0,027$

светового дня (Т4, ТГ) при более низком содержании АнтиТПО. Максимальный уровень АнтиТПО в декабре, которые, нейтрализуя тиреоидную пероксидазу, могут снижать синтез йодтиронинов, сочетается с минимальными значениями тиреоидных гормонов, что, возможно, свидетельствует о роли антитиреоидных аутоантител в регуляции функции щитовидной железы в этот период. Однако в декабре отмечается также большое количество корреляций между содержанием дофамина, йодтиронинов и ИПК, вероятно, указывающих на его значимость в регуляции их содержания в крови, что объясняется физиологической связью между дофаминергической и тиреоидной системами. Кроме того, по результатам корреляционного анализа можно предположить, что стимулирующее влияние дофамина на периферическое превращение тиреоидных гормонов наиболее ярко проявляется в контрастные фотопериоды года — максимальной и минимальной продолжительности светового дня.

Среди жителей поселков АЗРФ, обследованных в период увеличения продолжительности светового дня и его минимальной продолжительности, наибольшая реактивность со стороны изучаемых систем на изменение фотопериода года выявлена у кочующего аборигенного населения, что проявляется тенденцией нарастания уровней дофамина и ТГ и снижении ИПК и свТ4 в марте, а также недетектируемыми значениями дофамина при более низкой активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в декабре. Кроме того, у кочующего населения в марте регистрируются положительные взаимосвязи между уровнями дофамина и содержанием общих и свободных фракций Т3, что может предполагать их взаимный модулирующий эффект. Следовательно, у кочующего населения показано однонаправленное нарастание уровней дофамина и активности системы «гипофиз — щитовидная железа» в период увеличения продолжительности светового дня по сравнению с периодом минимального светового дня.

Местное европеоидное население поселков, вблизи которых кочевало аборигенное население, при отсут-

ствии фотопериодической динамики уровней дофамина имеет реакции со стороны ТТГ на изменение фотопериодов года, что, возможно, связано с температурным фактором. Схожие реакции наблюдались у жителей г. Архангельска, у которых в марте по сравнению с декабрем отсутствовала динамика уровней дофамина при снижении АнтиТПО и нарастании Т4. Вероятно, в период увеличения светового дня, когда значительно меняется освещенность, а не температура, роль дофамина в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у местных жителей Европейского Севера снижается, в то время как у кочующих аборигенов — усиливается. Ранее исследователями были показаны более яркие изменения со стороны свТ4 и ТТГ в зимний период года по сравнению с летним у якутских мужчин, ведущих традиционный образ жизни [31].

Полученные результаты еще раз подчеркивают большую чувствительность адаптационных систем организма и их взаимодействие при изменении климато-географических условий у коренных народов.

Особо хочется отметить, что дисбаланс содержания дофамина чаще выявлялся у жителей поселков, чем у жителей г. Архангельска. Большой процент лиц с недетектируемыми значениями дофамина (0 нмоль/л) в период минимального светового дня, характерный в большей степени для кочевых и оседлых аборигенов, может являться как предиктором развития депрессивно-подобных отклонений, связанных с сезонным фактором [18, 19, 32], так и предпосылкой снижения активности щитовидной железы ввиду стимулирующего влияния референтных значений дофамина на продукцию йодтиронинов [24, 33]. У жителей г. Архангельска в декабре также наблюдали некоторый дисбаланс в содержании дофамина, который, однако, не выходил за границы нормы. Кроме того, параллельное снижение уровней дофамина и гормонов щитовидной железы наблюдали также в период уменьшения продолжительности светового дня у местного русского населения г. Архангельска. Кроме низких значений дофамина в декабре, регистрировались также сверхнормативные

значения дофамина среди кочующего и европеоидного населения, а также у кочующего населения в период увеличения продолжительности светового дня, что может указывать на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц данных групп. Особому напряжению подвергается ССС в период увеличения продолжительности светового дня при нарастании показателей САД, а также в свете выявления положительной корреляции между уровнем дофамина и САД. Выявленная ситуация указывает на необходимость проведения диагностических и профилактических мер у населения Европейского Севера в периоды уменьшения и минимальной продолжительности светового дня, а также при его нарастании, и дополнительных исследований, выявляющих возможные климато-географические, социально-экономические и психологические факторы этого явления.

Выявленное нами снижение активности дофаминергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем в периоды уменьшения и минимальной продолжительности светового дня (сентябрь, декабрь) и повышение их активности в периоды нарастания и максимальной длительности светового дня (март, июнь) может быть связано с ингибирующей ролью мелатонина в отношении щитовидной железы и симпатической нервной системы в темные фотопериоды года. В защиту данной гипотезы можно привести сведения о выявленной фотопериодической динамике мелатонина [34] и его роли в регуляции функции щитовидной железы [1] и дофаминергической системы [10]. Снижение активности симпатoadреналовой системы и щитовидной железы может приводить к замедлению активности обменных процессов в этот световой период, что может сопровождаться нарастанием массы тела и является критерием риска развития ожирения и сахарного диабета.

Следовательно, нами показаны критерии риска изменения активности дофаминергической и тиреоидной систем у разных групп населения Европейского Севера с учетом фотопериодов года:

- 1) большой процент лиц с недектируемыми значениями дофамина (0 нмоль/л) в период минимального светового дня у аборигенного населения;
- 2) дисбаланс в содержании дофамина в период минимального светового дня у аборигенного и местного европеоидного населения;
- 3) параллельное снижение уровней дофамина и гормонов щитовидной железы в период уменьшения продолжительности светового дня у местного европеоидного населения;
- 4) параллельное нарастание уровней дофамина и показателей гипофизарно-тиреоидной системы в период увеличения продолжительности светового дня у кочевого населения и в период максимального светового дня у жителей г. Архангельска. Однонаправленные реакции со стороны изученных систем выявлены во все периоды года за исключением периода увеличения продолжительности светового дня, когда нарастание гормонов щитовидной железы у местного населения происходит независимо от уровня дофамина в крови. Однонаправленные изменения активности дофаминергической системы и щитовидной железы могут свидетельствовать как о модулирующем влиянии мелатонина при смене фотопериодов года, так и о взаимном влиянии указанных систем.

Клиническая значимость результатов

Ввиду большой значимости периферического дофамина в регуляции всех функций организма, сведения о его фотопериодической динамике, а также возможном влиянии на активность щитовидной железы у разных групп населения Европейского Севера могут помочь в организации диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на стабилизацию уровней дофамина, йодтиронинов и аутоантител к антигенам щитовидной железы с учетом фотопериода и группы обследованных. В целом при низкой активности щитовидной железы необходимо рекомендовать обследование на содержание уровня дофамина в крови.

Одними из способов повышения уровней дофамина и активности щитовидной железы в неблагоприятные периоды года (снижение продолжительности светового дня и минимальной его продолжительности) являются: коррекция питания с употреблением в пищу продуктов, содержащих тирозин, фенилаланин, употребление препаратов, содержащих широкий спектр витаминов и микроэлементов, участвующих в синтезе гормонов щитовидной железы, соблюдение рационального режима труда и отдыха, включающего в себя полноценный сон, оптимальный двигательный режим, пребывание на свежем воздухе, активный и пассивный отдых и т.д., нормализация массы тела. С целью повышения активности дофаминергической системы и щитовидной железы в неблагоприятные периоды года целесообразно использовать немедикаментозные средства коррекции. В случае отсутствия эффекта профилактических мероприятий, направленных на нормализацию уровня дофамина в крови, рекомендуется обращение к узкопрофильным специалистам (психолог, психотерапевт) для подбора корректных методов устранения дефицита уровня дофамина. Возможное снижение активности обменных процессов в этот период года обуславливает необходимость проведения контроля массы тела и уровня сахара в крови. Кроме того, указанные фотопериоды являются наиболее критическими в плане аутоиммунной составляющей функции щитовидной железы, что предполагает проведение диагностики уровней АнтиТПО в выявленные периоды года.

Выявлено, что у жителей поселков регистрируется зависимость САД от уровня дофамина в крови и высокие концентрации дофамина показаны у них как в период минимального светового дня, так и в период его увеличения. Следовательно, данные группы обследованных более подвержены заболеваниям со стороны ССС, ввиду чего рекомендуется проводить как самостоятельный мониторинг САД, ДАД, ЧСС, так и мониторинг функционирования ССС в лечебных учреждениях и, в случае выявления отклонений от нормативных показателей, обращаться к кардиологу.

Ограничения исследования

Ограничением исследования стало обследование населения поселков (местное европеоидное население и оседлые аборигены), а также кочующих аборигенов, которые кочевали близ этих поселков только в течение двух фотопериодов года, когда была возможность обследования нескольких групп населения одновременно для проведения сравнительного анализа. Однако

в период увеличения продолжительности светового дня в обследуемых поселках, вблизи которых в марте кочуют оленеводы, проживает лишь местное европеоидное население, в связи с чем не удалось обследовать оседлое аборигенное население. Кроме того, одним из ограничений является обследование лишь группы мужского населения с целью получения первичных сведений, которые впоследствии будут сравниваться с данными женской популяции. В связи с этим результаты и выводы представлены лишь по имеющимся фактическим данным с некоторыми ограничениями.

Направления дальнейших исследований

Продолжением исследования может служить выявление фотопериодической динамики уровней дофамина в крови и гормонов щитовидной железы у женского населения Европейского Севера, а также изучение возможного влияния дофамина на другие эндокринные звенья, в частности, систему «гипоталамус — гипофиз — гонады».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показаны однонаправленные изменения в крови уровней дофамина и гормонов щитовидной железы в различные фотопериоды года у жителей Европейского Севера со снижением активности дофаминергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем в периоды уменьшения и минимальной продолжительности светового дня (сентябрь, декабрь) и повышением их активности в периоды нарастания и максимальной длительности светового дня (март, июнь). Для кочующего аборигенного населения значимыми периодами для однонаправленного изменения активности дофаминергической системы и щитовидной железы явля-

ются периоды минимального светового дня и увеличения продолжительности светового дня, в то время как у местного европеоидного населения поселков такая динамика отсутствовала. У местного европеоидного населения г. Архангельска однонаправленные изменения изучаемых систем регистрировали в периоды снижения и максимальной продолжительности светового дня. Аборигенное и европеоидное население поселков имеет выраженный дисбаланс содержания дофамина в период минимального светового дня по сравнению с европеоидным населением г. Архангельска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-10027, а также финансового обеспечения Минобрнауки РФ (гос. задание ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН; номер гос. регистрации 122011800392-3).

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

Участие авторов. Типисова Е.В. — концепция, дизайн, получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Зябишева В.Н. — получение данных, написание статьи; Аликина В.А. — получение данных, написание статьи; Елфимова А.Э. — получение данных, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Молодовская И.Н. — получение данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников Центра профессиональной диагностики ООО «Биолам» за забор крови у обследованных лиц г. Архангельска и медицинский персонал, проводивший забор крови в экспедициях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Барабаш Л.В. Биоритмологические аспекты гормональной регуляции // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2017. — Т. 103. — № 4. — С. 361-370. [Barabash LV. Biorhythmological aspects of hormonal regulation. *Russian Journal of Physiology*. 2017;103(4):361-370. (In Russ.)]
2. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. *Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни*. М.; 2011. [Tsfasman AZ, Alpaev DV. *Circadian rhythm blood pressure under altered diurnal life-rhythm*. Moscow; 2011. (In Russ.)]
3. Снежицкий В.А., Побиванцева Н.Ф. *Циркадианные ритмы в кардиологической практике* // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2013. — №1 (41). — С. 9-13. [Snezhitskiy VA, Pobivantseva NF. *Circadian rhythms in cardiological practice*. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013;1(41):9-13. (In Russ.)]
4. Ziegelasch N, Vogel M, Siekmeyer W, et al. Seasonal variation of blood pressure in children. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(8):2257-2263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04823-w>
5. Balashova SN, Samodova AV, Dobrodeeva LK, Belisheva NK. Hematological reactions in the inhabitants of the Arctic on a polar night and a polar day. *Immun Inflamm Dis*. 2020;8:415-422. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.323>
6. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Сезонная динамика мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей: метаанализ // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. — 2021. — Т. 57. — № 3. — С. 202-223. [Kuz'menko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Seasonal dynamics of melatonin, prolactin, sex hormones and adrenal hormones in healthy people: a meta-analysis. *J Evol Biochem Physiol*. 2021;57(3):202-223. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0044452921030062>
7. Поскотнинова Л.В. *Вегетативная регуляция ритма сердца и эндокринный статус молодежи в условиях Европейского Севера России*. Екатеринбург; 2010. [Poskotinova LV. *Vegetative regulation of heart rhythm and endocrine status of young people in the European North of Russia*. Ekaterinburg; 2010. (In Russ.)]
8. Кочан Т.И., Шадрин В.Д., Потолицина Н.Н. и др. Комплексная оценка влияния условий Севера на обмен веществ, физиологическое и психоэмоциональное состояние человека // *Физиология человека*. — 2008. — Т. 34. — №3. — С. 106-113. [Kochan TI, Shadrina VD, Potolitsina NN, et al. Comprehensive assessment of the influence of the conditions of the North on metabolism, physiological and psycho-emotional state of a person. *Human Physiology*. 2008;34(3):106-113. (In Russ.)]
9. Болотнова Т.В., Тяпкин А.В., Соловьева Е.Н. и др. Оценка климато-географических и фармакологических особенностей при лечении артериальной гипертензии у жителей Крайнего Севера // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2019. — Т. 7. — № 1. — С. 22. [Bolotnova TV, Tyapkin AV, Solovyova EN, et al. Assessment of climatic, geographical and pharmacological features in the treatment of arterial hypertension among residents of the Far North. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2019;7(1):22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2019.2>

10. Капцов В.А., Дейнего В.Н. Закон синергии и гигиена освещения (обзор литературы) // *Гигиена и санитария*. — 2020. — №8. — С. 780-784. [Kaptsov VA, Deynego VN. The law of the synergy and hygiene lighting (literature review). *Hygiene and Sanitation*. 2020;99(8):780-784. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-780-784>
11. Кубасов Р.В. Цирканнуальная биоритмика гормональных показателей щитовидной и половых желез // *Экология человека*. — 2008. — №2. — С. 26-29. [Kubasov RV. Circannual biorhythms of thyroid and gonadal system. *Human Ecology*. 2008;2:26-29. (In Russ.)]
12. Аленикова А.Э., Типисова Е.В. Анализ изменений гормонального профиля мужчин г. Архангельска в зависимости от факторов погоды // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. — 2014. — № 3. — С. 5-15. [Alenikova AE, Tipisova EV. Analysis of the changes in male hormone profile depending on weather conditions in Arkhangelsk. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University*. 2014;3:5-15. (In Russ.)]
13. Santos NC, Costa P, Ruano D, et al. Revisiting thyroid hormones in schizophrenia. *J Thyroid Res*. 2012;2012:569147. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/569147>
14. Молодовская И.Н. Дофаминергическая система и ее взаимосвязь с гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системами (обзор литературы) // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2020. — Т. 40. — № 6. — С. 34-43. [Molodovskaya IN. Dopaminergic system and its relationship with the hypothalamic-pituitary-gonadal and hypothalamic-pituitary-thyroid systems (review). *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal*. 2020;40(6):34-43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200604>
15. Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А. и др. Фотопериодическая вариация гормонов щитовидной железы и аутоантител у мужчин Европейского Севера // *Якутский медицинский журнал*. — 2020. — № 2 (70). — С. 77-80. [Molodovskaya IN, Tipisova EV, Popkova VA, et al. Photoperiodic variation of thyroid hormones and autoantibodies in males of the European North. *Yakut Medical Journal*. 2020;2(70):77-80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.70.23>
16. Haritou SJ, Zylstra R, Ralli C, et al. Seasonal changes in circadian peripheral plasma concentrations of melatonin, serotonin, dopamine and cortisol in aged horses with Cushing's disease under natural photoperiod. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(8):988-996. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01751.x>
17. Синякова Н.А., Баженова Е.Ю., Куликова Е.А. и др. Влияние полиморфного варианта с1473g в гене триптофангидроксилазы 2 и длины фотопериода на дофаминовую систему мозга мышей // *Молекулярная биология*. — 2020. — Т. 54. — № 1. — С. 60-68. [Sinyakova NA, Bazhenova EYu, Kulikova EA, et al. C1473G variant in tryptophan hydroxylase 2 gene and the sensitivity of the dopamine system to short photoperiod in mice. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2020;54(1):60-68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898420010140>
18. Wirz-Justice A. Seasonality in affective disorders. *Gen Comp Endocrinol*. 2018;258:244-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.07.010>
19. Коваленко И.Л., Смагин Д.А., Галямина А.Г. и др. Изменение экспрессии дофаминергических генов в структурах мозга самцов мышей под влиянием хронического социального стресса: данные RNA-seq // *Молекулярная биология*. — 2016. — № 50. — С. 184-187. [Kovalenko IL, Smagin DA, Galyamina AG, et al. Changes of dopaminergic genes expression in brain regions of male mice under chronic social defeat stress: RNA-seq data. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2016;50:184-187. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0026898416010080>
20. Brewerton TD, Putnam KT, Lewine RRJ, Risch SC. Seasonality of cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations and their associations with meteorological variables in humans. *J Psychiatr Res*. 2018;99:76-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.004>
21. Brewerton TD, Berrettini WH, Nurnberger J Jr, Linnoila M. Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls: findings with SHIAA and HVA. *Psychiatry Res*. 1988;23(3):257-65. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(88\)90016-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90016-9)
22. Rubí B, Maechler P. Minireview: New roles for peripheral dopamine on metabolic control and tumor growth: let's seek the balance. *Endocrinol*. 2010;151(12):5570-5581. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0745>
23. Бочарова О.А., Матвеев В.Б., Бочаров Е.В. Адгезионная концепция в биологии рака: местные и центральные механизмы (часть 2) // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2021. — Т. 20(4). — С. 42-50. [Bocharova OA, Matveev VB, Bocharov EV. Adhesion concept in cancer biology: local and central mechanisms (part 2). *Russian Journal of Biotherapy*. 2021;20(4):42-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-4-42-50>
24. Melander A. Aminergic regulation of thyroid activity: Importance of the sympathetic innervation and of the mass cells of the thyroid gland. *Acta Med Scand*. 1977;201:257-262
25. Benvenga S, Guarneri F. Thyroid hormone binding motifs and iodination pattern of thyroglobulin. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019;24(2):212-230. doi: <https://doi.org/10.2741/4714>
26. Ma ZF, Skeaff SA. Thyroglobulin as a biomarker of iodine deficiency: a review. *Thyroid*. 2014;24(8):1195-1209. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0052>
27. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1271-1280. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3952>
28. Потуткин Д.С., Типисова Е.В., Девятова Е.Н. и др. Уровни аутоантител к антигенам щитовидной железы у населения Арктической зоны Российской Федерации при различном уровне дофамина в крови // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2020. — Т. 65. — № 3. — С. 179-184. [Potutkin DS, Tipisova EV, Devyatova EN, et al. Autoantibodies to thyroid antigens levels in the population of the Russian Arctic at different levels of blood dopamine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(3):179-184. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-179-184>
29. Типисова Е.В., Аликина В.А., Молодовская И.Н. и др. Соотношение уровней дофамина, тиреоидных и антиспермальных антител у жителей Европейского и Азиатского Севера. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2022. — №6. — 43-50. [Tipisova E.V., Alikina V.A., Molodovskaya I.N., et al. Relationship among the levels of dopamine, thyroid and antisperm antibodies in populations of the European and Asian North. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2022;6:43-50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2022-56-6-43-50>
30. Репина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунокомпетентных клеток // *Экология человека*. 2008. — №2. — 30-33. [Repina VP. Influence of different concentrations of catecholamines on the functioning of immunocompetent cells *Ekologiya cheloveka* – Human Ecology. 2008;2:30-33. (In Russ.)]
31. Levy SB, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia. *Am J Hum Biol*. 2013;25:814-820. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22457>
32. Fidianingsih I, Nurmasitoh T, Arjana AZ, et al. Mild anxiety and depression related to elevated dopamine level in young adults. *Univ Med*. 2019;38:48-55. doi: <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2019.v38.48-55>
33. Tipisova EV, Gorenko IN, Popkova VA, et al. The relationship between blood thyroid hormone and dopamine levels in residents of the arctic regions of Russia. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9(1):43-47. doi: [https://doi.org/10.21103/Article9\(1\)_OA8](https://doi.org/10.21103/Article9(1)_OA8)
34. Костенко Е.В., Маневич Т.М., Разумов Н.А. Десинхронизация как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний // *Лечебное дело*. — 2013. — № 2. — С. 104-116. [Kostenko EV, Manevich TM, Razumov NA. Desynchronization as one of the most important factors of cerebrovascular disease. *Lechebnoe delo*. 2013;2:104-116. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Типисова Елена Васильевна**, д.б.н. [**Elena V. Tipisova**, doctor of biology (PhD)]; адрес: Россия, 163020, Архангельск, проспект Никольский, д. 20 [address: 20 Nikolsky Av., 163020 Arkhangelsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2097-3806>; SPIN-код: 9490-2026; e-mail: tipisova@rambler.ru

Зябишева Валентина Николаевна [Valentina N. Zyabisheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-8249>; SPIN-код: 4062-8845

Аликина Виктория Анатольевна, к.б.н. [Viktoria A. Alikina, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0818-7274>; SPIN-код: 2725-3295

Елфимова Александра Эдуардовна, к.б.н. [Aleksandra E. Elfimova, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-1600>; SPIN-код: 2725-3295

Молодовская Ирина Николаевна, к.б.н. [Irina N. Molodovskaya, Cand. Sc. (Biology)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-9427>; SPIN-код: 2220-1377

ЦИТИРОВАТЬ:

Типисова Е.В., Зябишева В.Н., Аликина В.А., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н. Исследование фотопериодической динамики содержания периферического дофамина в сопоставлении с тиреоидным профилем у различных групп мужчин Европейского Севера // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 11-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13286>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tipisova EV, Zyabisheva VN, Alikina VA, Elfimova AE, Molodovskaya IN. Study of the photoperiodic dynamics of the peripheral dopamine content in comparison with the thyroid profile in various groups of men from the European North. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):11-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13286>

ТИРЕОТРОПИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ 45 ПАЦИЕНТОВ



© Д.А. Трухина*, Е.Г. Пржиалковская, Ж.Е. Белая, А.Ю. Григорьев, В.Н. Азизян, Е.О. Мамедова, Л.Я. Рожинская, А.М. Лапшина, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза (ТТГ-АГ) являются редкой причиной тиреотоксикоза и составляют 0,5–2% от всех аденом гипофиза. Учитывая редкость заболевания, анализ каждого случая ТТГ-АГ является чрезвычайно актуальным.

ЦЕЛЬ. Провести анализ характеристик и результатов лечения пациентов с ТТГ-АГ, а также определить предоперационные и ранние послеоперационные факторы, предсказывающие длительную ремиссию заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы клинические признаки, лабораторные и инструментальные исследования, а также результаты лечения пациентов с ТТГ-АГ в период с 2010-го по 2023 гг. Предоперационные факторы, а также уровень ТТГ, измеренный на 3 сутки после операции, оценивали на предмет их способности предсказывать долгосрочную ремиссию при сравнении групп пациентов с ТТГ-АГ с ремиссией и без ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование было включено 45 пациентов с ТТГ-АГ (14 мужчин, 31 женщина), с медианой возраста 45 лет [30; 57]. Наиболее часто из клинических проявлений ТТГ-АГ встречались: нарушения ритма сердца — у 37 (82,2%) пациентов, патология щитовидной железы — у 27 (60%), неврологические нарушения — у 24 (53,35%). Большинство АГ были представлены макроаденомами (n=35, 77,8%). До операции аналоги соматостатина получали 28 (77,8%) пациентов, и у 20 (71,4%) на момент проведения оперативного вмешательства был эутиреоз. Хирургическое лечение проведено 36 (80%) пациентам, послеоперационная ремиссия достигнута в 31 случае (86,1%). При назначении аналогов соматостатина пациентам без ремиссии/с рецидивом после операции ремиссия наступила в 100% случаев (4/4). Увеличение размера АГ на 1 мм повышает вероятность рецидива/отсутствия ремиссии в 1,15 раза, а инвазия АГ в ходе операции — в 5,129 раза. Уровень ТТГ на 3 сутки после оперативного вмешательства выше 0,391 мМЕ/л (AUC — 0,952; 95% ДИ 0,873–1,000; станд. ошибка 0,04; $p < 0,001$) позволяет выделить группу риска рецидива/отсутствия ремиссии после хирургического лечения (чувствительность = 100%, специфичность = 88,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ТТГ-АГ в структуре АГ встречаются крайне редко, вследствие чего в большинстве своем неправильно диагностируются и выявляются уже на стадии макроаденомы. Наиболее эффективным методом лечения является трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В качестве терапии второй линии при неэффективности оперативного лечения могут использоваться аналоги соматостатина. Нами предложена возможная модель оценки уровня послеоперационного ТТГ ($>0,391$ мЕд/л) для прогнозирования рецидивов ТТГ-АГ, что требует подтверждения на расширенной выборке пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза; тиреотоксикоз; диагностика; лечение.

THYROTROPIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS: CLINICAL FEATURES AND RESULTS OF TREATMENT IN 45 PATIENTS

© Diana A. Trukhina*, Elena G. Przhiyalkovskaya, Zhanna E. Belaya, Andrey Yu. Grigoryev, Vilen N. Azizyan, Elizaveta O. Mamedova, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Anastasia M. Lapshina, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas (TSH-PA) are a rare cause of thyrotoxicosis and account for 0.5–2% of all pituitary adenomas. Taking into account the rarity of the disease, it is extremely important to analyze each case of TSH-PA.

AIM: To analyze the clinical characteristics and treatment outcomes of patients with TSH-PA, as well as to determine preoperative and early postoperative factors that predict long-term remission.

MATERIALS AND METHODS: In a single-center retrospective study we analyzed clinical signs, laboratory and instrumental studies, as well as the treatment outcomes of patients with TSH-PA from 2010 to 2023. Preoperative factors, as well as TSH level measured on day 3 postoperatively, were evaluated for their ability to predict long-term remission when comparing groups of patients with and without remission.

RESULTS: The study included 45 patients with TSH-PA (14 men, 31 women), with a median age of 45 years [30; 57]. The most common clinical manifestations of TSH-PA were: cardiac arrhythmia in 37 (82.2%) patients, thyroid pathology



in 27 (60%), neurological disorders in 24 (53.35%). Most PAs were macroadenomas ($n=35$, 77.8%). Preoperatively, 28 (77.8%) patients received somatostatin analogs, and 20 (71.4%) patients were euthyroid at the time of surgery. Surgical treatment was performed in 36 (80%) patients, postoperative remission was achieved in 31 cases (86.1%). Administration of somatostatin analogues to patients with no remission/relapse after surgery lead to the remission in 100% of cases (4/4). A 1 mm increase in PA size raised the odds of recurrence/no remission by 1.15-fold, and PA invasion during surgery — by 5.129 fold. A TSH level on day 3 postoperatively above 0.391 mIU/L (AUC, 0.952; 95% CI 0.873–1.000; standard error 0.04; $p<0.001$) identifies patients with relapse/absence of remission after surgical treatment (sensitivity = 100%, specificity = 88.9%).

CONCLUSION: The TSH-PA in the structure of PAs is extremely rare, and as a result, most of them are misdiagnosed and detected already at the stage of macroadenoma. The most effective method of treatment is transnasal transsphenoidal adenectomy. Somatostatin analogues can be used as second-line therapy if surgical treatment is ineffective. We have proposed a possible model for postoperative TSH levels (>0.391 mIU/L) to predict recurrence of TSH-PA, which requires validation on an expanded number of cases.

KEYWORDS: *thyrotropin-secreting pituitary adenoma; thyrotoxicosis; diagnostics; treatment.*

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ-АГ), встречаются нечасто и составляют 0,5–2% от всех АГ, являясь также достаточно редкой причиной тиреотоксикоза [1]. Подавляющее большинство ТТГ-АГ — это доброкачественные опухоли, и в литературе описано лишь три ТТГ-продуцирующие карциномы [2]. Первый случай ТТГ-АГ был задокументирован Jailer J.W. и Holub D.A. в 1960 г., они предположили и доказали, что синдром тиреотоксикоза может быть связан с АГ [3]. Всего же в мировой литературе описано около 540 пациентов с ТТГ-АГ [4, 5]; в российской литературе представлено 29 случаев [6, 7, 8]. Аденомы, секретирующие ТТГ, также могут входить в состав наследственных синдромов, таких как синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (мутации в гене *MEN1*); кроме того, описано 2 случая с мутацией в гене *AIP* (синдром семейных изолированных АГ) [9, 10]. В основном (~70%) ТТГ-АГ секретируют только ТТГ, остальные 30% приходится на смешанные АГ, а самым частым сочетанием являются ко-секреция с соматотропным гормоном (СТГ) или пролактином (ПРЛ) [9].

Ранее ТТГ-АГ диагностировались на стадии инвазивной макроаденомы и считались трудноизлечимыми. Однако появление новых методов иммунометрических анализов для оценки функции щитовидной железы (ЩЖ), инструментальных методов диагностики с высокой разрешающей способностью значительно улучшили диагностику пациентов с синдромом тиреотоксикоза, что позволило чаще выявлять случаи центрального тиреотоксикоза [1]. Тиреотропину следует подозревать при наличии неадекватного уровня ТТГ (нормального или повышенного) у лиц с повышенными уровнями тиреоидных гормонов. В начале диагностики центрального тиреотоксикоза всегда необходимо проведение повторного лабораторного тестирования для исключения лабораторных ошибок и преходящих изменений уровней гормонов ЩЖ. В дальнейшем для постановки диагноза ТТГ-АГ и дифференциальной диагностики с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам могут применяться высокочувствительные функциональные пробы (проба с тиреотропин-рилизинг-гормоном, проба подавления трийодтиронином), определение молярного соотношения α -субъединицы/ТТГ, поиск мутаций в гене *THRB* [1, 5, 11]). Также в неко-

торых случаях для диагностики ТТГ-АГ возможна пробная терапия аналогами соматостатина (АС) длительного действия (в течение не менее двух месяцев) [9, 12] и АС короткого действия [13]. Несмотря на все вышесказанное, согласно работе De Herdt С. и соавт., на момент диагностики ТТГ-АГ у пациентов в большей части случаев, по данным визуализирующих исследований, выявляются макроаденомы гипофиза, хотя и сообщается о неуклонном снижении их доли [5, 14, 15, 16].

Длительный период до постановки верного диагноза может быть связан с неярко выраженной клинической картиной тиреотоксикоза, а при макроаденомах на первый план может выходить неврологическая симптоматика [1]. Исследование только уровня ТТГ в рамках исключения функциональных нарушений щитовидной железы также может приводить к ошибочной тактике ведения пациентов и «пропуску» случаев центрального тиреотоксикоза, ввиду часто встречающихся нормальных показателей ТТГ при повышенных уровнях свободных фракций тироксина (свТ4) и/или трийодтиронина (свТ3) [17]. В Российской Федерации постановка диагноза ТТГ-АГ в сложных ситуациях ограничена в связи с недоступностью тиреотропин-рилизинг-гормона, трийодтиронина [6].

Лечением первой линии ТТГ-АГ считается трансфеноидальная аденомэктомия. По данным метаанализа, биохимическая ремиссия после оперативного вмешательства составляет 69,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 61,1–78,4%), и, хотя имеются исследования, где процент послеоперационной ремиссии равен 100%, ее уровень в целом не достигает желаемых результатов [4]. Введение АС перед оперативным вмешательством может способствовать уменьшению размера АГ в связи с экспрессией рецепторов соматостатина ТТГ-АГ [16]. Тем не менее до сих пор не существует единого мнения относительно необходимости неоадьювантной терапии АС ввиду отсутствия повышения процента радикального удаления опухоли, а также связи достижения в предоперационном периоде эутиреоидного статуса с результатами хирургического лечения [5]. При неэффективности оперативного вмешательства, отказе от него или невозможности проведения операции могут быть назначены АС для контроля заболевания: послеоперационное применение АС приводит к стабилизации заболевания в 81,9% случаев [5, 16].

Применение агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), особенно каберголина, эффективно в основном при АГ со смешанным типом секреции — ПРЛ+ТТГ. В качестве монотерапии ТТГ-АГ результаты лечения АДР противоречивы [1, 18]. Назначение АС и АДР одновременно при наличии экспрессии соматостатиновых (SSTR) и дофаминовых рецепторов D2 (D2R) в удаленной опухолевой ткани в целом может быть эффективно для контроля заболевания при неуспешном оперативном вмешательстве [4].

В связи с высокой эффективностью АС, риском развития пангипопитуитаризма и других осложнений после лучевой терапии, этот метод лечения в настоящее время применяется значительно реже. Однако при неэффективности оперативного вмешательства, отсутствии эффекта от медикаментозного лечения, агрессивном росте опухоли возможно применение лучевой терапии с последующим назначением лекарственных препаратов [4, 5, 9].

В связи с редкостью заболевания и большой разнородностью применяемых методов диагностики ремиссии, критерии излечения пациентов с ТТГ-АГ четко не установлены. Неопределяемый уровень ТТГ через неделю после операции может свидетельствовать о полной резекции опухоли, при условии отсутствия применения иных методов лечения перед оперативным вмешательством [19]. В исследовании Kim S.H. и соавт. было выявлено, что уровень ТТГ через 12 часов после операции был самым сильным предиктором ремиссии с пороговым значением 0,62 мкМЕ/мл [20]. Нормализация молярного соотношения α -субъединицы/ТТГ в целом также является хорошим показателем для оценки эффективности лечения, однако он характеризуется небольшой чувствительностью, так как примерно у 25% пациентов с ТТГ-АГ данное соотношение находится в норме. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для подтверждения полного удаления аденомы, при отсутствии противопоказаний, остается проба с Т3 [21], что требует поиска других методов диагностики длительной ремиссии у пациентов с ТТГ-АГ в условиях недоступности проведения функциональных тестов.

Данные, собранные о ТТГ-АГ, чрезвычайно актуальны, и каждый случай может способствовать расширению осведомленности об этом заболевании и увеличению клинического опыта в мировой практике. Цель настоящего исследования состояла в анализе клинических характеристик, особенностей диагностики пациентов при недоступности проведения функциональных проб, лечения, критериев ремиссии и последующего наблюдения 45 пациентов с ТТГ-АГ, обследованных в одном лечебном учреждении.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Пациенты с АГ и нормальным или повышенным уровнем ТТГ в крови в сочетании с повышенными уровнями свТ4 и/или свТ3; пациенты с подтвержденным, по данным ИГХ, диагнозом ТТГ-АГ.

Условия проведения

Набор пациентов проводился на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с 2010 по 2023 гг.

Медицинские записи пациентов были проанализированы ретроспективно. Собранные информация включала демографические данные, анамнез заболевания, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования, методы лечения, гистологические результаты.

Диагноз ТТГ-АГ выставлялся на основании гормонального обследования (неадекватный уровень ТТГ при высоких значениях свТ4 и/или свТ3), клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза. Некоторым пациентам проводился тест с октреотидом длительного действия (20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или ланреотид 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней в течение не менее двух месяцев).

Определение уровней ТТГ, свТ4, свТ3 проводилось до и после оперативного вмешательства на Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A, референсные интервалы: ТТГ (0,25-3,5 мМЕ/л), свТ4 (9–20 пмоль/л), свТ3 (2,5–5,5 пмоль/л).

Всем пациентам исключался смешанный характер секреции АГ: проводился забор крови на определение уровней гормонов передней доли гипофиза и их органов-мишеней (СТГ, ПРЛ, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), кортизол крови утром, эстрадиол, тестостерон). У некоторых пациентов при необходимости выполнялся пероральный глюкозотолератный тест с 75 г глюкозы с определением уровней СТГ (0, 30, 60, 90, 120 мин) для исключения/подтверждения акромегалии. Также для исключения тканевого тиреотоксикоза исследовались уровни С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТх), остеокальцина, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), общего холестерина.

Инструментальные исследования включали проведение МРТ, УЗИ ЩЖ (для исключения увеличения ЩЖ/узловых образований), рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, электрокардиографии, эхокардиографии.

В рамках предоперационной подготовки для снижения уровней тиреоидных гормонов проводились инъекции октреотида короткого действия.

Оперативное лечение ТТГ-АГ проведено 36 пациентам; из них 34 пациента оперированы в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Операционный материал окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Кроме того, в большинстве случаев выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование послеоперационного материала для подтверждения диагноза: антитела (АТ) к ТТГ, СТГ, ПРЛ, Ki-67, аденокортикотропному гормону (АКТГ), ФСГ, ЛГ, соматостатиновым рецепторам 2 подтипа, дофаминовым рецепторам 2 подтипа, CAM5.2. При отсутствии ИГХ-исследования диагноз ТТГ-АГ подтверждался достижением послеоперационной ремиссии.

Критериями послеоперационной, а также медикаментозной ремиссии считались нормализация уровней ТТГ, свТ4, свТ3, регресс симптомов тиреотоксикоза, отсутствие, по данным МРТ в динамике, остаточной опухолевой ткани.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 22.02.2023, протокол № 4.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 13.3 (StatSoft США), SPSS 23 (Armonk, NY, IBM Corp). Для анализа распределения выборки использованы критерии Shapiro-Wilk и Kolmogorov-Smirnov. Данные описательной статистики представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные значения (%). Для межгрупповых сравнений по количественным признакам применен критерий Mann-Whitney. Для анализа связей между категориальными переменными использовали критерий χ^2 -квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки наличия взаимосвязи между признаками применен метод ранговой корреляции по Spearman. Для прогнозирования вероятности возникновения события выполнена логистическая регрессия. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для устранения эффекта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

По данным регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) из 85 регионов Российской Федерации на 29 марта 2023 г. выявлено 11 754 пациента с АГ, из них ТТГ-АГ (за исключением случаев, представленных в данной статье) составили 0,07% ($n=8$). В наше одноцентровое исследование включено 45 пациентов с ТТГ-АГ. Медиана (Ме) возраста составила 45 лет [30; 57]; соот-

ношение мужчин и женщин составило 1:2,2 (14 мужчин). Ме лет до установки диагноза ТТГ-АГ у пациентов составила 3 [2; 6] года, максимально — 31 год.

Наиболее часто из клинических проявлений ТТГ-АГ встречались: нарушения ритма сердца (НРС) — 82,2% ($n=37$) (самым частым НРС была синусовая тахикардия (в 30 случаях)); неврологические нарушения (головная боль) — 53,3%; снижение МПК — в 46,7% случаев (остеопороз — 22,2%, у четырех пациентов имелись низкотравматичные переломы). Снижение массы тела наблюдалось всего в 22,2% случаев (ИМТ — 24,4 кг/м² [20,9; 28,3]). У 23,8% женщин репродуктивного возраста ($n=21$) выявлено нарушение менструального цикла. У одного пациента из симптомов были только неврологические нарушения вследствие макроаденомы гипофиза, и диагноз ТТГ-АГ был установлен лишь после проведения ИГХ. Патология ЩЖ обнаружена у 27/45 пациентов (60%): в большинстве случаев выявлены узловые образования ЩЖ (22,2%, $n=10$); Ме объема ЩЖ составила 16 мл [11,4; 26,6]. Все клинические проявления ТТГ-АГ представлены в таблице 1. Оперативное вмешательство на ЩЖ проводилось 1 пациенту до установки диагноза ТТГ-АГ — субтотальная тиреоидэктомия по поводу неверно установленного диагноза диффузного токсического зоба, при гистологическом исследовании операционного материала выявлен микрофокус папиллярного рака фолликулярного типа строения T₁N₀M_x. Тиреостатики в анамнезе получали 26/45 пациентов (57,7%).

Лабораторные показатели

При первичном обследовании у 21 пациента выявлено повышение уровней ТТГ, свТ3 и свТ4; у 10 пациентов — повышение уровней свТ3 и свТ4 при нормальном ТТГ; у 7 пациентов повышение ТТГ и либо свТ3, либо свТ4; у 5 — один из гормонов (рис. 1–3). Медиана ТТГ составила 4,41 мМЕ/л [3,02; 6,65], свТ3 — 7,62 пмоль/л [6,2; 10,5], свТ4 — 22,6 пмоль/л [19,48; 29,35]. Также стоит отметить,

Таблица 1. Клинические проявления ТТГ-АГ

Параметры	Значение
Нарушения ритма сердца, n (%)	37/45 (82,2)
- синусовая тахикардия	- 30 (66,7)
- фибрилляция предсердий	- 6 (13,4)
- желудочковая экстрасистолия	- 1 (2,2)
Патология щитовидной железы, n (%)	27/45 (60)
- диффузное увеличение	- 7 (15,6)
- узловые образования	- 10 (22,2)
- оба параметра	- 10 (22,2)
Неврологические нарушения (головная боль), n (%)	24/45 (53,3)
Снижение МПК	21/45
- остеопороз	- 10 (22,2)
- остеопения	- 11 (24,4)
Тремор, n (%)	16/45 (35,6)
Нарушение менструального цикла, n (%)	5/21 (23,8)
Снижение массы тела, n (%)	10/45 (22,2)
Нарушение зрения, n (%)	4/45 (8,9)
Семейный анамнез, n (%)	0/45 (0)

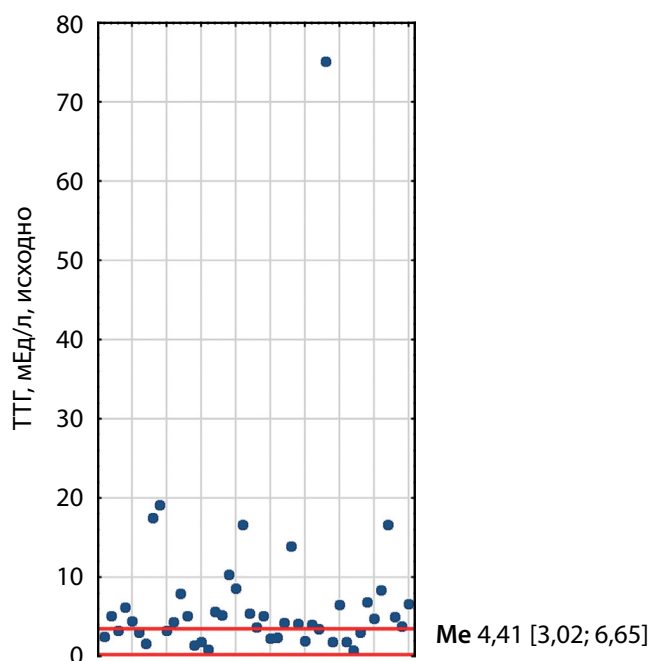


Рисунок 1. Распределение исходных показателей ТТГ у пациентов с ТТГ-АГ. Красными линиями обозначены референсные интервалы (0,25–3,5). Ме [Q1; Q3] — медиана, интерквартильный размах.

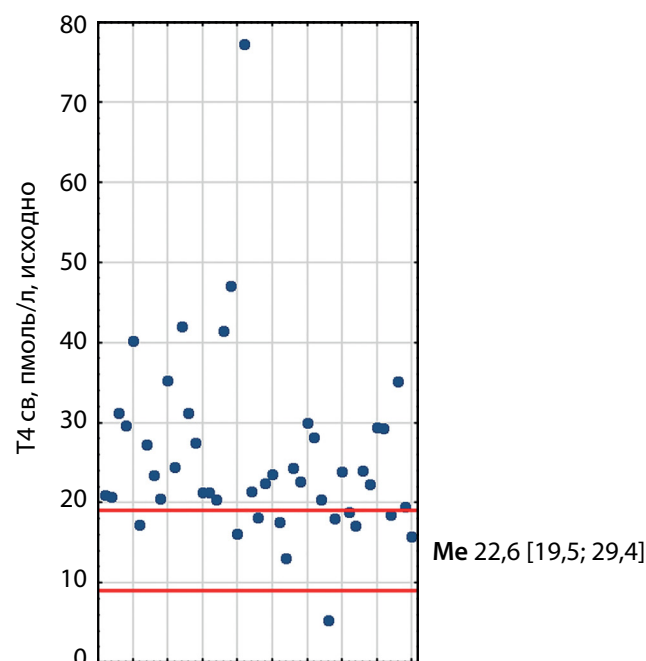


Рисунок 2. Распределение исходных показателей свТ4 у пациентов с ТТГ-АГ. Красными линиями обозначены референсные интервалы (9–19). Ме [Q1; Q3] — медиана, интерквартильный размах.

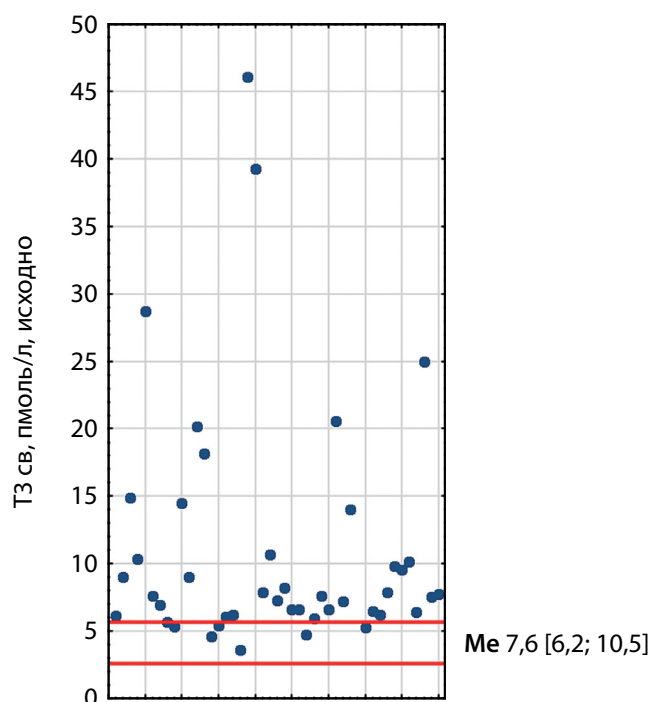


Рисунок 3. Распределение исходных показателей свТ3 у пациентов с ТТГ-АГ. Красными линиями обозначены референсные интервалы (2,6–5,7). Ме [Q1; Q3] — медиана, интерквартильный размах.

что ТТГ был незначительно выше у пациентов, получавших тиреостатики, чем у тех, кто их не принимал.

Из пациентов с повышением одного показателя:

- 1) один пациент принимал тиамазол в дозе 5 мг на момент поступления, свТ4 и свТ3 были в норме при незначительно повышенном ТТГ;
- 2) у пациента с субтотальной тиреоидэктомией в анамнезе был повышен только ТТГ;
- 3) в одном случае выявлено сочетание первичного гипотиреоза и ТТГ-АГ (признаки аутоиммунного тиреоидита по данным УЗИ, повышение АТ-ТПО, нормаль-

ные уровни свТ4 и свТ3 при повышенном уровне ТТГ и отсутствии значимого подавления при приеме левотироксина натрия в супрафизиологических дозах в сочетании с АГ);

- 4) два пациента не принимали тиреостатики и другие препараты на момент поступления, каждый из них имел повышение одного из гормонов: свТ4 или свТ3.

Пациенту с отсутствием симптомов тиреотоксикоза (только неврологическая симптоматика) не выполнялось исследование свТ3, а значения ТТГ и свТ4 были в референсном интервале.

Повышение уровней CCCГ, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа, остеокальцина было выявлено в 60,53, 54,55 и 39,29% случаев соответственно. Уровни общего холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности, щелочной фосфатазы, антител к рецептору ТТГ не имели клинически значимых отклонений. В 8 случаях выявлена сочетанная секреция СТГ/ТТГ; гиперпролактинемия из-за масс-эффекта установлена в 7 случаях. Сочетание секреции ТТГ/АКТГ в нашей когорте пациентов не обнаружено.

При проведении корреляционного анализа не выявлено корреляций между уровнем ТТГ и свТ4/свТ3 ($p>0,05$), также не выявлено корреляций между уровнем ТТГ/свТ4/свТ3 и максимальным размером АГ ($p>0,05$).

Проба с аналогами соматостатина

Проба с аналогами соматостатина проведена у 39/45 пациентов. Тест с октреотидом короткого действия проводился у 26 пациентов, из них у 15 произошла полная нормализация гормонов ЩЖ, у 6 снизились уровни ТТГ и свТ3 до нормальных значений, а свТ4 приблизились к верхней границе нормы.

Проба с октреотидом длительного действия была выполнена у 13/39 пациентов: у 7 пациентов достигнута полная нормализация гормонов ЩЖ; у 1 пациента выявлена нормализация уровней ТТГ, а значения свТ4 и/или свТ3 приблизились к верхней границе нормы. У 1 пациента с СТГ/ТТГ-АГ нормализовались гормоны ЩЖ, но не ИФР-1. Октреотид в дозе 20 мг 1 раз в 28 дней получали 11 пациентов, ланреотид в дозе 120 мг — 2 пациента.

У 8 пациентов отмечены побочные эффекты после применения аналогов соматостатина: диарея в 6 случаях, боли в животе — в 5, а также зарегистрированы тошнота, рвота, метеоризм, стеаторея, потеря массы тела, формирование камня в желчном пузыре менее, чем за год.

Магнитно-резонансная томография

Большинство АГ представлены макроаденомами (77,8%), с Me диаметра опухоли 15,5 мм [12; 26] (табл. 2). Экстраселлярное распространение опухоли обнаружено в 21 случае.

Результаты лечения

До операции с целью достижения эутиреоза, уменьшения клинической симптоматики октреотид получали 28/36 пациентов: 6 — октреотид длительного действия, 22 — короткого. Me применения АС перед проведением оперативного вмешательства короткого действия составила 1 неделю [0,5; 2,2], длительного действия — 12 недель [8; 29]. Октреотид длительного действия в дозе

20 мг 1 раз в 28 дней принимали 5 пациентов, ланреотид 120 мг — 1 пациент.

Оперативное вмешательство проведено 36/45 пациентам (из них макроАГ — 29, микроАГ — 7). После первичной операции ранней послеоперационной ремиссии (РПР) достиг 31 пациент (86,1%). Медиана ТТГ после операции составила 0,161 мМЕ/л [0,016; 0,479], свТ3 — 3,06 пмоль/л [2,77; 3,73], свТ4 — 14,21 пмоль/л [10,75; 16,63]. У 15 пациентов уровень ТТГ был менее 0,1 мМЕ/л, у 15 — 0,1–1,0 мМЕ/л, у 4 — 1,0–3,7 мМЕ/л.

Инвазия опухоли в ходе операции выявлена в 12 случаях (макроАГ — 10 случаев; микроАГ — 2). ИГХ-исследование послеоперационного материала выполнено 24 пациентам. В 23 случаях АГ выявлена экспрессия ТТГ, в одном случае — единичные клетки, экспрессирующие ТТГ. Экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа (SSTR2) выявлена во всех 15 случаях, в которых проводилось данное исследование; также выявлена экспрессия дофаминовых рецепторов D2 (D2R) во всех 10 случаях, где исследовался данный признак. ИГХ Ki-67 выполнено на 18 образцах АГ: у 4 образцов Ki-67 было менее 1%, у трех — от 1 до 3%, у четырех — более 3% (Me=4 [1,8; 10,4]).

После оперативного вмешательства у 5 пациентов диагностировано отсутствие ремиссии заболевания, у 3 пациентов — рецидив (табл. 3). Повторной операции подверглись 2 пациента (1 пациент с отсутствием ремиссии и 1 пациент с рецидивом), у обоих после операции достигнута ремиссия.

Лучевая терапия выполнена 2 пациентам после хирургического вмешательства и в обоих случаях ремиссия заболевания достигнута только последующим назначением АС длительного действия.

Терапия АС длительного действия после неуспешного хирургического лечения назначена 4 пациентам, ремиссия достигнута во всех случаях приема АС в дозах 10, 20, 30 мг 1 раз в 28 дней; продолжительность ремиссии у троих пациентов не менее двух лет. 9 пациентов получали агонисты дофаминовых рецепторов, но ни в одном случае монотерапии АДР эутиреоза не было достигнуто.

До оперативного вмешательства гипопитуитаризм выявлен у 4/34 пациентов (9,8%), после — у 10/34 (32,3%). У всех четырех пациентов до операции был вторичный гипогонадизм, у двух — вторичный гипокортицизм (2-НН).

Послеоперационные осложнения развились у 11 (34,4%) пациентов: у 4 пациентов — пангипопитуитаризм; у 2 — синдром неадекватной секреции АДГ; у 3 — транзиторный несахарный диабет; у 1 — транзиторный несахарный диабет и вторичная

Таблица 2. Результаты МРТ у пациентов с ТТГ-АГ

Характеристика АГ, n (%)	
- макроаденома	35 (77,8)
макс. диаметр опухоли (мм), Me [Q1; Q3]	15,5 [12; 26]
экстраселлярный рост	21 (60)
- микроаденома	10 (22,2)
макс. диаметр опухоли (мм), Me [Q1; Q3]	5 [4; 6]

Таблица 3. Сводная таблица с результатами лечения пациентов с ТТГ-АГ

Метод лечения	Количество пациентов		
	n, (%)	Ремиссия	Отсутствие ремиссии/ рецидив
Оперативное вмешательство	36/45 (80)	31	5/3
Повторное оперативное вмешательство	2/8 (25)	2	–
АС длительного действия до оперативного вмешательства	6/36 (13,9)	4	2/–
Лучевая терапия после оперативного вмешательства	2/36 (5,6)	0	2/–
АС длительного действия после оперативного вмешательства	4/8 (50)	4	–
АС длительного действия после лучевой терапии	2/2 (100)	2	–
Каберголин	9/45 (20)	–	9/–
АС длительного действия (пациенты без оперативного вмешательства)	9/45 (20)	3	6/–

надпочечниковая недостаточность (2-НН); у 1 пациента развился СТГ-дефицит. Один пациент как до, так и после операции имел 2-НН и вторичный гипогонадизм. Два пациента по настоящее время находятся на заместительной терапии левотироксином натрия вследствие вторичного гипотиреоза.

Медиана наблюдения за прооперированными пациентами составила 12 мес. [1,5; 24]. Два пациента с РПР пропали из-под наблюдения. На выборке пациентов с ремиссией заболевания после как минимум 6 месяцев наблюдения рассчитана точка cut off послеоперационного ТТГ (на третьи сутки после операции) с целью выявить пациентов с риском рецидива заболевания при помощи ROC-анализа. Пациенты, которые не достигли ремиссии заболевания, и те, у которых в дальнейшем развился рецидив, имели уровень ТТГ после операции выше 0,391 мМЕ/л по критерию Юдена (AUC — 0,952; 95% ДИ 0,873–1,000; станд. ошибка – 0,04; $p < 0,001$), специфичность (SP) = 88,9%, чувствительности (SE) = 100%.

Из 9 непрооперированных пациентов 9 назначены АС длительного действия. Хирургическое вмешательство не было произведено либо ввиду противопоказаний к его проведению, либо из-за отказа пациента. Только у 3/9 пациентов на момент окончания наблюдения достигнута ремиссия заболевания на фоне терапии АС (20 и 30 мг 1 раз в 28 дней). У одного из этих пациентов, по данным МРТ, выявлена макроАГ, у двух других — микроАГ; за время лечения аналогами соматостатина длительного действия отмечено уменьшение объема АГ у всех пациентов, в большей степени макроАГ (начальные размеры — 18х23х20 мм; размеры от последнего обследования — 12х18х15 мм).

Всего на момент окончания наблюдения из непрооперированных пациентов не достигли ремиссии 6 человек; после проведенного оперативного вмешательства — 1/36 человек (потерян из-под наблюдения).

4/6 пациента, не достигших ремиссии, находятся на терапии АС длительного действия; в настоящее время продолжается увеличение дозы АС для достижения контроля заболевания.

Одна непрооперированная пациентка с тяжелыми проявлениями тиреотоксикоза, с гигантской ТТГ-АГ умерла, не достигнув ремиссии, вследствие окклюзи-

онной гидроцефалии. Также смерть была зарегистрирована у пациентки с ремиссией после повторного оперативного вмешательства — развилось психическое расстройство на фоне неконтролируемого приема десмопрессина по поводу послеоперационного несахарного диабета, не регрессировавшее после стабилизации тиреоидного статуса, нормализации уровня натрия; дестабилизация психического состояния привела к ступору, на фоне которого развилась пневмония, ставшая причиной смерти.

Предоперационные факторы, влияющие на исход хирургического лечения

Для определения предоперационных факторов, влияющих на исход хирургического лечения, пациенты были разделены на 2 группы: долгосрочная ремиссия (n=18) и рецидив/отсутствие ремиссии (n=6). Критериями ремиссии считались отсутствие лабораторного тиреотоксикоза и остаточной ткани АГ по данным МРТ. Пациенты с РПР не были включены в анализ, минимальное время наблюдения за пациентом составило 6 мес., максимальное — 3 года.

По результатам сравнительной характеристики групп с ремиссией и отсутствием ремиссии/рецидивом статистически значимые различия по предоперационным уровням ТТГ, свТ3, свТ4, нарушению зрения, максимальному размеру опухоли, инвазии опухоли не были выявлены. Несмотря на отсутствие различий в вышеуказанных параметрах, отобрано 2 признака для проведения логистического регрессионного анализа с целью определения предоперационных факторов, влияющих на результат хирургического лечения: «инвазия АГ в ходе оперативного вмешательства» и «максимальный размер АГ».

Анализ показал, что увеличение размера АГ на 1 мм повышает вероятность рецидива/отсутствия ремиссии в 1,15 раза (ОШ 1,15, 95% ДИ 0,995–1,346, $p = 0,058$); в группе отсутствия ремиссии/рецидива шанс инвазии АГ в ходе операции в 5,129 раза выше, чем в группе ремиссии (ОШ= 5,129, 95% ДИ 0,284–92,648; $p = 0,268$). Учитывая тенденцию критерия p , скорее всего, увеличение числа пациентов в обеих группах может привести к усилению значимости результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе приведены клинические особенности и результаты лечения 45 пациентов с ТТГ-АГ. По данным регистра ОГГО РФ, редкие ТТГ-АГ составляют всего 0,45% от общего количества АГ. В мировой литературе на долю ТТГ-АГ также приходится от 0,5 до 2% от всех АГ [1], а распространенность в общей популяции составляет 1–2 случая на миллион человек, хотя, по данным шведского регистра, в последнее время она увеличилась до 2,8 на миллион человек [15]. Рост числа зарегистрированных случаев, скорее всего, связан с улучшением диагностических методов (лабораторных, инструментальных), а также с осведомленностью врачей об этом заболевании [22–24].

Как и в нашем исследовании ($n=35$ (77,8%)), процент выявления макроаденом ТТГ-АГ в мире все еще высок, так, в систематическом обзоре De Herdt С. и соавт. большинство ТТГ-АГ (76,9%) были макроаденомами. Однако сообщаются данные о неуклонном росте микроаденом в последние годы: в исследовании Yamada S. и соавт. количество микроаденом было значительно выше в недавно диагностированных случаях, чем в более ранние годы ($p=0,0274$) [16]; а по результатам метаанализа Cossu G. и соавт., процент микроаденом значительно увеличился в статьях, опубликованных после 2000 г. ($p=0,04$) [4].

По данным литературы, ТТГ-АГ встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, в отличие от других более распространенных заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом, где преобладает женский пол [11]; возраст же постановки диагноза может быть любым, однако у большинства пациентов приходится на пятое-шестое десятилетие жизни и составляет примерно 42–46 лет [1, 4, 5, 16]. В нашем исследовании соотношение мужчин и женщин составило 1:2,2, что несколько разнится с данными мировой практики, однако Ме возраста равнялась 45 годам [30; 57], как и в других работах.

Приблизительно в 1/3 случаев ТТГ-АГ ошибочно диагностируется как болезнь Грейвса или функциональная автономия, и, соответственно, увеличивается время до постановки верного диагноза и назначения адекватного лечения [15]. Некоторые пациенты могут подвергаться неоправданной радиойодтерапии (РИТ) ¹³¹I и тиреоидэктомии, что, в свою очередь, может способствовать увеличению частоты возникновения инвазивных макроаденом [1]. Тем не менее не стоит забывать о том, что может быть сочетание ТТГ-АГ с болезнью Грейвса [25], с первичным гипотиреозом [26], а также в литературе обсуждается роль длительно некомпенсированного первичного гипотиреоза в развитии вторичной гиперплазии/вторичной ТТГ-АГ [27, 28]. В нашей когорте пациентов Ме лет до установки диагноза ТТГ-АГ составила 3 года [2; 6], максимально — 31 год; тиреостатики принимали 26/45 пациентов (57,7%), а оперативному вмешательству на ЩЖ подвергся 1 пациент (роста АГ после тиреоидэктомии, по данным МРТ, не выявлено). У одного пациента в нашем исследовании выявлено сочетание первичного гипотиреоза с ТТГ-АГ (подтверждено по ИГХ); после трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии пациент находится в ремиссии в течение трех лет, продолжает получать заместительную гормональную терапию левотироксином натрия.

У пациентов с ТТГ-АГ признаки и симптомы тиреотоксикоза чаще всего слабо выражены или могут вовсе отсутствовать, по сравнению с пациентами с другими причинами тиреотоксикоза [1, 5, 9]. Кроме того, при смешанных СТГ/ТТГ-АГ симптомы акромегалии могут выходить на первый план, поэтому важно при наличии АГ исследовать все гипофизарные гормоны [1]. В нашей работе у многих пациентов клинические проявления ТТГ-АГ были в мягкой форме, а у 1 пациента не имелось никаких признаков тиреотоксикоза, а были отмечены только лишь симптомы масс-эффекта опухоли (головные боли). У 82,2% пациентов выявлены нарушения ритма сердца — в основном синусовая тахикардия ($n=30$), фибрилляция предсердий диагностирована в 6 случаях, что соответствует данным других исследований [5, 9, 29]. Большинство ТТГ-АГ на момент постановки диагноза являются макроаденомами, что объясняет присутствие симптомов масс-эффекта опухоли у 30–40% пациентов [1, 30]. В нашей работе неврологические нарушения (головные боли) выявлены чуть больше, чем у половины пациентов ($n=24$), а зрительные нарушения у 4. У 8 пациентов выявлена ко-секреция СТГ, также у 7 пациентов — повышение пролактина; однако мы не выявили экспрессии ЛГ/ФСГ или АКТГ в нашей серии случаев. Гиперсекреция СТГ и/или ПРЛ, наиболее распространена и присутствует примерно у 30% пациентов с ТТГ-АГ, что, скорее всего, связано с общими факторами транскрипции, такими как Prop-1 и Pit-1 [31]. Намного реже встречается смешанная ТТГ/ФСГ или ЛГ-АГ, в то время как на сегодняшний день не было зарегистрировано ТТГ/АКТГ-АГ, вероятно, из-за отдаленного происхождения кортикотрофных и тиреотрофных линий [1].

Диффузное увеличение ЩЖ выявлено у 7/45 пациентов, узловые образования в 10/45 случаях, а их сочетание — у 10. Увеличение частоты развития рака ЩЖ у пациентов с ТТГ-АГ является спорным вопросом. Так, имеются предположения, что повышенный риск РЩЖ у пациентов с ТТГ-АГ может быть обусловлен стимулирующим эффектом гиперсекреции ТТГ на тиреоциты [32], или более высокая распространенность РЩЖ у пациентов с ТТГ-АГ может быть связана с частым использованием УЗИ в этой конкретной когорте пациентов [5]. В нашей серии случаев РЩЖ выявлен у 1 пациента, задолго до установки верного диагноза ТТГ-АГ.

Диагноз ТТГ-АГ можно предположить при высоком или неадекватно нормальном уровне ТТГ у пациента с повышенными значениями свТ4 и/или свТ3. Первым шагом в диагностике центрального гипертиреоза является повторное определение тиреоидного статуса для исключения влияния разных веществ на сами лабораторные наборы [33] и преходящих изменений уровней гормонов ЩЖ на фоне некоторых состояний, например приема лекарственных препаратов (эстрогены, амиодарон), беременности, острых психических и критических состояний, подострого тиреоидита, генетических причин, включая резистентность к гормонам ЩЖ, семейную дисальбуминемическую гипертироксинемию. К тому же ТТГ-АГ следует заподозрить у пациентов с первичным гипотиреозом разной этиологии, у которых не удается достичь нормализации уровня ТТГ на фоне увеличения дозы левотироксина натрия при уверенности в комплаентности пациента [29]. Кроме вышеуказанных причин, с ТТГ-АГ необходимо

дифференцировать синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) ввиду схожести их клинических проявлений и лабораторных показателей [34, 35]. СРТГ — это доминантно наследуемое заболевание, обусловленное мутациями в гене *THRB* (80–85% случаев), с распространенностью 1 случай на 40 тыс. населения. Пациенты с СРТГ могут быть бессимптомными (в основном) или иметь симптомы тиреотоксикоза (реже) в зависимости от рефрактерности периферических тканей к высоким уровням свТ4 и свТ3. Отличить ТТГ-АГ от СРТГ можно при: наличии родственника первой линии родства с подобными симптомами, нормальном уровне α -субъединицы, отсутствии симптомов масс-эффекта АГ, повышении ТТГ на пробе с тиролиберинном, отсутствии реакции на введение АС и оценке других показателей периферической крови, в частности CCCG и СТх [1, 5, 9]. В работе Han R. и соавт. проводилась дифференциальная диагностика пациентов с ТТГ-АГ и пациентов с СРТГ при помощи АС короткого действия [13]. Как у пациентов с ТТГ-АГ, так и у пациентов с СРТГ наблюдалось снижение уровня ТТГ в начале теста с АС (после первой инъекции), однако коэффициент подавления ТТГ через 24 часа по сравнению с 2 и 0 часами был значительно выше у пациентов с ТТГ-АГ, чем с СРТГ ($70,58 \pm 18,6\%$ против $6,01 \pm 25,41\%$, $p < 0,0001$, $79,83 \pm 12,79\%$ против $51,16 \pm 13,62\%$, $p < 0,0001$ соответственно). В нашем исследовании октреотид короткого действия вводился 26/39 пациентам, из которых у 15 произошла полная нормализация гормонов ЩЖ, а проба с октреотидом длительного действия выполнена у 13/39 пациентов, из которых у 7 достигнута полная нормализация гормонов ЩЖ. Побочные эффекты были отмечены у 20,5% пациентов, в основном со стороны ЖКТ. В целом в рамках проведения дифференциальной диагностики ТТГ-АГ и СРТГ можно уверенно использовать тест с АС длительного действия, вводимый в течение не менее двух месяцев, в то время как тест с АС короткого действия может иметь низкую чувствительность и в настоящее время в НМИЦ эндокринологии используется только лишь в рамках предоперационной подготовки с целью купирования тиреотоксикоза.

Исследование только уровня ТТГ при подозрениях на нарушение функции гормонов ЩЖ также может затруднять диагностику ТТГ-АГ и приводить к неправильной тактике ведения пациентов ввиду нередко нормальных показателей ТТГ при измененных уровнях свТ4 и/или свТ3 [16]. В нашей работе нормальный уровень ТТГ на момент диагностики заболевания был зарегистрирован у 16/45 пациентов (35,6%).

Как было указано выше, для постановки диагноза ТТГ-АГ могут применяться диагностические пробы, оценка уровня α -субъединицы. У пациентов с ТТГ-АГ повышение уровня α -субъединицы может наблюдаться в 70% случаев и чаще всего при макроаденомах, исходя из этого нормальный уровень α -субъединицы делает диагноз ТТГ-АГ менее вероятным, но не исключает его [9]. При проведении пробы с тиролиберинном (в/в введение 200 мкг тиролиберина) у относительно здорового контроля и пациентов с СРТГ наблюдается повышение уровня ТТГ в отличие от пациентов с ТТГ-АГ — отсутствие изменения уровня ТТГ наблюдается в 85% случаев. Проба с трийодтиронином представляет собой назначение 80–100 мкг трийодтиронина в сутки в течение 8–10 дней с последующей оценкой ТТГ, при ТТГ-АГ в 100% случаев

отсутствует подавление уровня ТТГ, в отличие от других состояний. Однако проведение этого теста противопоказано пожилым людям и лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку может вызывать нарушения ритма сердца, а также недоступно для проведения во многих странах [1, 9, 6]. Проба с АС длительного действия также может быть рекомендована для диагностики ТТГ-АГ. Так, у большинства пациентов с ТТГ-АГ наблюдается значительное снижение или нормализация уровней ТТГ, свТ4, свТ3 после инъекции АС. Применение же АС в качестве неоадьювантной терапии перед операцией способствует уменьшению размеров АГ, однако, по данным некоторых исследований, статистически значимых различий по улучшению исходов хирургического лечения при сравнении пациентов с назначением октреотида и без него не было выявлено [4, 16, 22, 36]. В Российской Федерации пробы с тиролиберинном и трийодтиронином, измерение α -субъединицы не проводятся, в клинической практике используется тест с АС короткого или длительного действия. В нашем исследовании проба с АС короткого и длительного действия была проведена у 39/45 пациентов, из них у 22 пациентов отмечена полная нормализация гормонов; предоперационно АС продолжали получать 28/36 пациентов с Мс применения АС короткого действия 1 неделю, длительного действия — 12 недель. АС не использовались при микроаденомах, не сопровождающихся выраженным повышением тиреоидных гормонов и выраженными симптомами тиреотоксикоза.

МРТ гипофиза рекомендуется проводить только после лабораторного подтверждения центрального тиреотоксикоза, вызванного ТТГ-АГ. Визуализирующие исследования могут не только подтвердить наличие ТТГ-АГ, но и помочь понять расположение опухоли, ее отношение к окружающей ткани. Большинство ТТГ-АГ представляют собой опухоли размером более 10 мм [9, 22], однако, как было сказано ранее, в последнее время диагностируются все чаще микроТТГ-АГ. Если по данным МРТ не выявлено опухоли в турецком седле, а лабораторные анализы указывают на ТТГ-АГ, следует искать ТТГ-эктопию [37]. По результатам нашего исследования, по данным МРТ выявлено больше макроаденом с Мс максимального диаметра опухоли: 15,3 мм [12; 27], у микроаденом — 5 мм [4; 6]. Как и в других работах [5, 16], корреляций между уровнем ТТГ/свТ4/свТ3 и размерами АГ не отмечено.

Терапией первой линии у пациентов с ТТГ-АГ является трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия с дальнейшей ИГХ послеоперационного материала. По данным исследований, в настоящее время примерно у 80% пациентов с ТТГ-АГ можно достичь ремиссии при помощи только хирургического лечения [5, 9]. ТТГ-АГ, по сравнению с другими АГ, имеет тенденцию к более высокой степени микроинвазии и внутри- и перипухолевого фиброза, что может ухудшать исход хирургического вмешательства, вызывать периперационные осложнения, такие как кровотечение, ликворея, несахарный диабет и гипопитуитаризм [9, 22]. Yamada S. и соавт. в своем исследовании на большой группе пациентов с ТТГ-АГ впервые выявили предоперационные факторы, которые могут влиять на исход хирургического вмешательства. Наиболее значимыми предикторами нерадикальной

операции у пациентов являлись степень инвазии в кавернозные синусы, а также максимальный диаметр АГ — чем больше был диаметр опухоли и более выражена степень инвазии, тем чаще выявлялось отсутствие ремиссии после операции. Уровни ТТГ и свТ4, возраст и пол не влияли на исход [16].

В нашем исследовании процент ремиссий после проведения первичного оперативного вмешательства так же, как и в мире, достаточно высок — 86,1% (31/36 пациентов). Инвазия опухоли в ходе оперативного вмешательства выявлена у 12 пациентов, в основном с макроАГ. ИГХ проведено 24 пациентам, и в 23 случаях выявлена выраженная экспрессия к ТТГ; в одной АГ выявлены лишь единичные клетки, экспрессирующие ТТГ. В работе Yamada S. и соавт. [16] при обнаружении в опухоли единичных клеток, экспрессирующих ТТГ, проводилась обработка протеиназой К для подтверждения диагноза; в нашем исследовании это не выполнялось, диагноз был подтвержден достижением биохимической ремиссии основного заболевания. При проведении логистического регрессионного анализа для диагностики предоперационных факторов, влияющих на ремиссию заболевания, мы выявили, что увеличение размера АГ на 1 мм повышает вероятность рецидива/отсутствия ремиссии в 1,15 раза, что соответствует результатам, полученным в предыдущих исследованиях [4, 5, 16, 20]. Однако мы не получили статистически значимых результатов по параметру «инвазия в ходе операции», но, учитывая тенденцию критерия p , при расширении группы пациентов возможно достичь значимых результатов. Такие показатели, как ТТГ, свТ4, свТ3, ИФР-1, нарушение зрения, пол, возраст, не влияли на исход операции.

В связи с редкостью заболевания, разнообразием применяемых методов диагностики ремиссии, четких критериев излечения пациентов с ТТГ-АГ не установлено. Критерии полной ремиссии ТТГ-АГ включают: отсутствие клинической картины тиреотоксикоза, неврологической симптоматики, опухоли по данным визуализирующих исследований и нормализацию уровней ТТГ, свТ4 и свТ3 в сыворотке крови в течение 3–6 месяцев после операции [9]. В отличие от соматотропином, точный порог значения послеоперационного ТТГ для определения ремиссии не обозначен. Известно, что неопределяемый уровень ТТГ (менее 0,01 мЕд/л) может служить хорошим индикатором радикальности удаления ТТГ-АГ [4, 7, 19]. Также некоторые авторы оценивают ремиссию по ответу на стимуляцию тиролиберинном или пробу с трийодтиронином, которая является наиболее чувствительным и специфичным тестом для подтверждения полного удаления АГ [19, 29]. Таким образом, единого стандарта критериев ремиссии после операции не существует, и указанные выше факторы следует учитывать комплексно.

В работе Kim SH и соавт. исследовали уровень ТТГ после хирургического вмешательства (2, 6, 12, 18, 24 часа после операции) для выявления пациентов с риском рецидива заболевания уже в раннем послеоперационном периоде. Авторами было выявлено, что ТТГ спустя 12 часов более 0,62 мкМЕ/мл лучше всего предсказывал риск рецидива заболевания [20]. Мы также рассчитали на нашей серии случаев отрезную точку послеоперационного ТТГ (взятого спустя трое суток после операции) для определения пациентов с возможностью ре-

цидива заболевания. По результатам анализа пациенты с отсутствием долгосрочной ремиссии имели уровень ТТГ на первой неделе после оперативного вмешательства выше 0,391 мМЕ/л ($SP=88,9\%$, $SE=100\%$), что может в дальнейшем помочь врачам в выборе тактики ведения пациентов и устанавливать индивидуальные сроки динамического наблюдения.

Альтернативными методами лечения ТТГ-АГ являются лучевая терапия и/или медикаментозное лечение АС. Их следует рассматривать при невозможности проведения оперативного вмешательства, неудачном хирургическом лечении или в случае отказа от операции.

Большинство тиреотропных клеток экспрессируют различное количество SSTR, особенно SSTR 2 и SSTR 5. Согласно опубликованным данным, АС эффективны примерно в 90–95% случаев и способствуют уменьшению размеров опухоли у 30–50% пациентов [1, 30]. АС относительно безопасны, даже несмотря на побочные эффекты (распространенность 10–30%), такие как желчнокаменная болезнь, нарушение углеводного обмена, диарея. Дофаминовые рецепторы также представлены на тиреотропных клетках, поэтому АДР также могут применяться при некоторых ТТГ-АГ, но с невысокой эффективностью, положительные эффекты в основном наблюдаются у пациентов со смешанной секрецией ПРЛ/ТТГ-АГ [38].

Эффективность лучевой терапии составляет примерно 37% [39]. Однако, в связи с все большей доступностью АС, риском развития пангипопитуитаризма, данный вид терапии в настоящее время применяется значительно реже. Тем не менее лучевая терапия относительно более распространена при низкодифференцированных опухолях линии Pit-1, а также подходит для пациентов с противопоказаниями к хирургическому вмешательству и лекарственным препаратам, и пациентам с остаточной опухолевой тканью [22].

В нашем исследовании 4 пациентам с отсутствием ремиссии/рецидивом после первичного оперативного вмешательства были назначены АС длительного действия, и у всех достигнута ремиссия, что объясняется экспрессией SSTR2, по данным ИГХ. Из 9 неоперированных пациентов при применении АС длительного действия у 3 достигнута ремиссия заболевания, а также отмечено уменьшение размеров АГ на 30%. Лучевая терапия проведена всего в 2 случаях, и в обоих случаях ремиссия достигнута только после назначения АС. Назначение монотерапии АДР, а также в случае добавления их к уже имеющейся терапии, не приводило к стабилизации заболевания. В результате можно судить, что назначение АС длительного действия эффективно при комбинированном лечении пациентов с ТТГ-АГ.

Таким образом, схема диагностики и ведения пациентов с ТТГ-АГ может выглядеть так (рис. 4):

Ограничения исследования

Из-за ретроспективного дизайна исследования имеются некоторые ограничения анализа, в том числе отсутствие структурированного и последовательного наблюдения за пациентами, изменения в методах лечения с течением времени, неполные данные по определенным параметрам (например, ИГХ), потеря пациентов из-под наблюдения; а также ограничением является недоступность некоторых методов диагностики ТТГ-АГ.

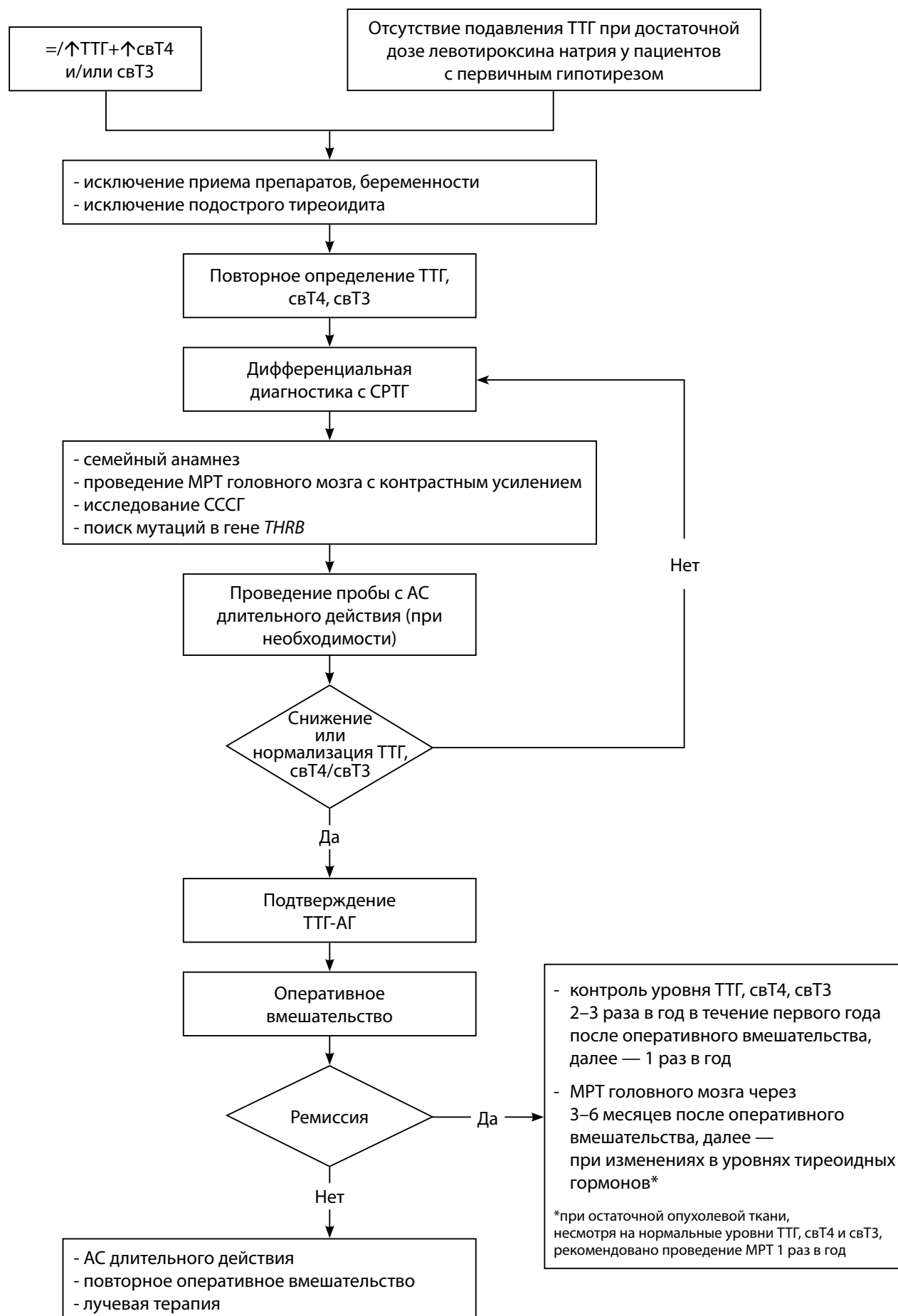


Рисунок 4. Схема диагностики и ведения пациентов с ТТГ-АГ.

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон; свТ4 — тироксин; свТ3 — трийодтиронин; СРТГ — синдром резистентности к тиреоидным гормонам; *THRB* — ген рецептора тиреоидных гормонов бета; МРТ — магнитно-резонансная томография; СССГ — секс-стероид-связывающий глобулин; АС — аналог соматостатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТТГ-АГ в структуре АГ встречаются крайне редко, а также являются достаточно редкой причиной тиреотоксикоза, вследствие чего, в большинстве своем, диагностируются на стадии макроаденомы. Крайне важную роль играют ранняя диагностика этих опухолей и дифференциальный диагноз ввиду часто неверного лечения пациентов с ТТГ-АГ. К сожалению, ни один из доступных методов в Российской Федерации (уровни тиреоидных гормонов, МРТ головного мозга, оценка СССГ, СТх, тест с октреотидом) не является идеальным для подтверждения диагноза ТТГ-АГ, поэтому их необходимо рассматривать комплексно. Наиболее эффективным методом лечения является трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия (достижение ремиссии в 86,1%). В качестве терапии второй линии при неэффективности оперативного лечения, противопоказаниях или отказе пациента от оперативного вмешательства для контроля заболевания могут использоваться аналоги соматостатина (100% ремиссии при комбинированном лечении

и 42,9% при монотерапии). Большие размеры АГ и инвазия в ходе операции могут быть в целом ассоциированы с неблагоприятным исходом хирургического лечения. Также нами предложена возможная модель уровня послеоперационного ТТГ ($>0,391$ мЕд/л) для прогнозирования рецидивов ТТГ-АГ, что требует подтверждения на большей группе пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Министерства образования и науки, соглашение № 075-15-2022-310 от 20.05.2022.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; October 13, 2022.
- Lee W, Cheung AS, Freilich R. TSH-secreting pituitary carcinoma with intrathecal drop metastases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):604-606. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04288.x>
- Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med*. 1960;28:497-500. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90181-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90181-9)
- Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary*. 2019;22(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0921-3>
- De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):R65-R74. Published 2021 Jul 12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0162>
- Реброва Д.В., Слепцов И.В., Черников Р.А. и др. Тиреотропинома — опыт 20-летнего наблюдения // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №2. — С. 31-41. [Rebrova DV, Sleptsov IV, Chernikov RA, et al. TSH secreting pituitary tumor — an experience of 20 years follow-up. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):31-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12430>
- Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Шишкина Л.В. и др. Клинико-морфологические характеристики, диагностические критерии и результаты хирургического лечения ТТГ-секретирующих аденом гипофиза // *Журнал «Вопросы нейрохирургии»*. — 2016. — Т. 80. — №6. С. 24-35. [Astafeva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, et al. Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii*. 2016;80(6):24-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201680624-35>
- Климчук А.В., Яцков Г.А., Бублей К.В., Энзель Д.А., Щербак А.С. ТТГ-продуцирующая микроаденома гипофиза: проблемы диагностики в дебюте заболевания // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 44-49. [Klimchuk AV, Yatskov IA, Bublei KV, Enzel DA, Sherbakov AS. TSH-producing pituitary microadenoma: diagnostic problems in the debut of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):44-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12860>
- Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1401-1406. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x>
- Korbonits M, Kumar AV. AIP Familial Isolated Pituitary Adenomas. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 21, 2012
- Vanderpump MPJ. (2019). Epidemiology of Thyroid Disorders. In: Luster M, Duntas L, Wartofsky L. (eds) *The Thyroid and Its Diseases*. Springer, Cham. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6_6
- Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, et al. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? *Pituitary*. 2015;18(5):583-591. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0611-8>
- Han R, Shen L, Zhang J, et al. Diagnosing Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Short-Term Somatostatin Analogue Test. *Thyroid*. 2020;30(9):1236-1244. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0470>
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
- Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):626-635. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>
- Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014;121(6):1462-1473. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
- Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. TSH-producing adenomas: in *Endocrinology, Adult and Pediatric* (7th Edition, vol. I), edited by Jameson LJ and DeGroot LJ. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2015 pp.266-274
- van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, et al. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):395-402. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12290>
- Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;22(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000351007>
- Kim SH, Ku CR, Na M, et al. Immediate postoperative measurement of thyroid-stimulating hormone as an early predictor of remission in thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2020;134(3):794-800. Published 2020 Mar 13. doi: <https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS192787>
- Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0863-3>
- Luo P, Zhang L, Yang L, An Z, Tan H. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:580264. Published 2020 Nov 27. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580264>

23. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., и др. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 1. — С. 39-45. [Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Polyakova U.I., et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):39-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763139-45>
24. Ткачук А.В., Гребенникова Т.А., Лапшина А.М., и др. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза в сочетании с первичным гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: трудности диагностики // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 162-168. [Tkachuk A.V., Grebennikova T.A., Lapshina A.M., et al. TSH-secreting pituitary adenoma in combination with primary hypothyroidism in the outcome of Hashimoto's disease: diagnostic difficulties. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):162-168. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10021>
25. Fu J, Wu A, Wang X, Guan H. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:523. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00523>
26. Myers A, Hatanpaa KJ, Madden C, Lingvay I. Thyrotropin-secreting adenoma in a patient with primary hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17(6):e135-e139. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11127.CR>
27. Franceschi R, Rozzanigo U, Failo R, et al. Pituitary hyperplasia secondary to acquired hypothyroidism: case report. *Ital J Pediatr*. 2011;37:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-15>
28. Du J, Ji H, Jin J, Gao S, Yan X, Hu S. Pituitary adenoma secondary to primary hypothyroidism: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19222. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019222>
29. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0863-3>
30. Tjörnstrand A, Nyström HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R183-R197. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1029>
31. Pereira BD, Raimundo L, Mete O, et al. Monomorphous Plurihormonal Pituitary Adenoma of Pit-1 Lineage in a Giant Adolescent with Central Hyperthyroidism. *Endocr Pathol*. 2016;27(1):25-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9395-2>
32. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, et al. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid*. 2015;25(4):417-424. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0222>
33. Ким Е.И., Димитрова Д.А., Катамадзе Н.Н., и соавт. Влияние эндогенных и экзогенных факторов на иммунологические тесты оценки функции щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №3. — С. 16-24 [Kim EI, Dimitrova DA, Dimitrova DA, et al. Endogenous and exogenous interferences in thyroid function immunoassays. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):16-24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12698>
34. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):647-657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.007>
35. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. Resistance to Thyroid Hormone. In: Jameson LJ, DeGroot LJ, editors. *Endocrinology, Adult and Pediatric* (7th Edition, vol. II). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016. Pp. 1648-1665. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00095-0>
36. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015;62(1):21-27. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0118>
37. Ortiz E, Peldoza M, Monnier E, et al. Ectopic pituitary adenoma of the TSH-secreting sphenoidal sinus with excellent response to somatostatin analogs. Theory of the embryogenesis and literature review from a clinical case. *Steroids*. 2020;154:108535. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108535>
38. Kao YH, Chang TJ, Huang TS. Thyrotropin-secreting pituitary tumor presenting with congestive heart failure and good response to dopaminergic agonist cabergoline. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(11):721-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.07.015>
39. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2069-2076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4376>

Рукопись получена: 17.07.2023. Одобрена к публикации: 27.09.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Пржицкая 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

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

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

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

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

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, PhD, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;

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

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9783-3599>;

SPIN-код: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

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

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

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, 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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Трухина Д.А., Пржиялковская Е.Г., Белая Ж.Е., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Мамедова Е.О., Рожинская Л.Я., Лапшина А.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза: клинические особенности и результаты лечения 45 пациентов // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 23-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13325>

TO CITE THIS ARTICLE:

Trukhina DA, Przhiyalkovskaya EG, Belaya ZE, Grigoryev AY, Azizyan VN, Mamedova EO, Rozhinskaya LY, Lapshina AM, Pigarova EA, Dzeranova LK, Platonova NM, Troshina EA, Melnichenko GA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical features and results of treatment in 45 patients. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):23-36. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13325>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРААНГЛИОМЫ



© Д.В. Реброва^{1*}, О.И. Логинова¹, С.Л. Воробьев², Н.В. Ворохобина³, Е.С. Козорезова², Ф.А. Индейкин², Т.В. Савельева¹, И.В. Слепцов¹, Р.А. Черников¹, Е.А. Федоров¹, А.А. Семенов¹, И.К. Чинчук¹, Ш.Ш. Шихмагомедов¹, М.А. Алексеев¹, В.Ф. Русаков¹, Л.М. Краснов¹

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

²Национальный клинический центр морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

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

В настоящее время все феохромоцитомы/параанглиомы (ФЕО/ПГ) считаются злокачественными, поскольку обладают метастатическим потенциалом. ФЕО/ПГ разделяют на «метастатические» и «неметастатические». Метастатические ФЕО/ПГ могут быть с синхронным метастазированием (метастазы появляются одновременно с выявленной первичной опухолью) или метакронным (метастазы развиваются после удаления первичной опухоли). Термин «метастатическая ФЕО/ПГ» не применяется при наличии инвазии опухоли в окружающие органы и ткани, без наличия отдаленных метастазов лимфогенного или гематогенного происхождения.

Принято считать, что около 10% ФЕО и около 40% симпатических ПГ обладают метастатическим потенциалом. В среднем распространенность ФЕО/ПГ с наличием метастазов составляет 15–20%.

В литературе широко обсуждаются факторы риска метастатической ФЕО/ПГ, наиболее значимыми из которых считаются группы клинических, морфологических и генетических признаков. В обзоре представлено обсуждение таких факторов риска метастатической ФЕО/ПГ, как возраст, локализация и тип гормональной секреции опухоли, размер и характер роста новообразования, наличие некроза и инвазии в сосуды, капсулу опухоли, окружающую жировую клетчатку, высокая клеточность и митотическая активность, индекс Ki-67, экспрессия хромогранина В и белка S100, наличие генетических мутаций из трех основных кластеров (псевдогипоксии, киназного сигналинга и сигналинга Wnt).

На протяжении последних двух десятилетий рядом авторов предложены различные предикторные факторы и шкалы для оценки вероятности развития метастатической формы ФЕО/ПГ. В обзоре подробно представлено описание и сравнение чувствительности и специфичности предикторных шкал PASS, GAPP, M-GAPP, ASES и COPPS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; параанглиома; метастатическая феохромоцитома/параанглиома; злокачественная феохромоцитома/параанглиома; шкала PASS; шкала GAPP.

METASTATIC RISK FACTORS IN PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA

© Dina V. Rebrova^{1*}, Olga I. Loginova¹, Sergey L. Vorobyev², Natalya V. Vorokhobina³, Evgenia S. Kozorezova², Fedor A. Indeykin², Tatyana V. Savelyeva¹, Ilya V. Sleptsov¹, Roman A. Chernikov¹, Elisey A. Fedorov¹, Arseny A. Semenov¹, Igor K. Chinchuk¹, Shamil Sh. Shikmagomedov¹, Mikhail A. Alekseev¹, Vladimir F. Rusakov¹, Leonid M. Krasnov¹

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

²National Clinical Center of Morphological Diagnostic, St. Petersburg, Russia

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

Currently, all pheochromocytoma/paraganglioma (PPGLs) are considered malignant due to metastatic potential. Consequently, PPGLs are divided into «metastatic» and «non-metastatic». Metastatic PPGLs can be with synchronous metastasis (metastases appear simultaneously with the identified primary tumor) or metachronous (metastases develop after removal of the primary tumor). The term metastatic PPGLs is not used in the presence of tumor invasion into surrounding organs and tissues, without the presence of distant metastases of lymphogenic or hematogenic origin.

It is generally believed that about 10% of pheochromocytomas and about 40% of sympathetic paragangliomas have metastatic potential. On average, the prevalence of PPGLs with the presence of metastases is 15–20%.

Risk factors for metastatic PPGLs are widely discussed in the literature, the most significant of which are groups of clinical, morphological and genetic characteristics. The review presents a discussion of such risk factors for metastatic PPGLs as age, localization and type of hormonal secretion of the tumor, the size and growth pattern of the adrenal lesion, the presence of necrosis and invasion into the vessels, the tumor capsule surrounding adipose tissue, high cellular and mitotic activity, Ki-67 index, expression of chromogranin B and S100 protein, the presence of genetic mutations of three main clusters (pseudohypoxia, kinase signaling and Wnt signaling).



Over the past two decades, a number of authors have proposed various predictor factors and scales for assessing a probability of metastatic PPGLs. The review contains detailed description and comparison of sensitivity and specificity of such predictor scales as PASS, GAPP, M-GAPP, ASES and COPPS.

KEYWORDS: *pheochromocytoma; paraganglioma; metastatic pheochromocytoma/paraganglioma; malignant pheochromocytoma/paraganglioma; PASS scale; GAPP scale.*

Феохромоцитома (ФЕО) — опухоль, развивающаяся из хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников, параганглиома (ПГ) — опухоль из симпатических или парасимпатических ганглиев [1]. Клинические проявления и морфологическая структура опухолей идентичны. Наиболее частым симптомом ФЕО/ПГ является повышение уровня артериального давления. Возможно как пароксизмальное течение артериальной гипертензии с развитием симпатоадреналовых кризов, так и вариант с постоянной артериальной гипертензией, устойчивой к антигипертензивной терапии. Около 10% ФЕО/ПГ протекают бессимптомно [2]. Подобные опухоли чаще всего являются случайными находками при лучевых исследованиях и требуют более углубленного обследования пациентов для определения характера инциденталомы с целью оценки необходимости проведения операции и предоперационной подготовки [3].

Деление ФЕО на доброкачественную и злокачественную, сохранявшееся до 4 пересмотра классификации ВОЗ (2017 г.), стало неактуальным. В настоящее время все ФЕО/ПГ считаются по определению злокачественными, поскольку обладают метастатическим потенциалом. В связи с этим ФЕО/ПГ разделяют на «метастатические» и «неметастатические» [4]. Метастатические ФЕО/ПГ могут быть с синхронным метастазированием (метастазы, или вторичные депозиты, появляются одновременно с выявленной первичной опухолью) или с метакронным (метастазы развиваются после удаления первичной опухоли) [5]. Термин «метастатическая ФЕО/ПГ» не применяется при наличии инвазии опухоли в окружающие органы и ткани, без наличия отдаленных метастазов лимфогенного или гематогенного происхождения.

Принято считать, что около 10% ФЕО и около 40% симпатических ПГ обладают метастатическим потенциалом [6]. Парасимпатические ПГ головы и шеи метастазируют редко [7]. В среднем распространенность ФЕО/ПГ с наличием метастазов составляет 15–20% [6, 8].

В большинстве случаев спорадической ФЕО/ПГ хирургическое удаление первичной опухоли приводит к полному излечению пациентов [9]. Наиболее распространенным в литературе является мнение, что в случае развития метастатического поражения 5-летняя выживаемость больных не превышает 50% [10, 11]. Более оптимистичные данные получены в исследовании Hamidi O. и соавт. (2017 г.), в котором на крупной выборке пациентов показано, что 5-летняя выживаемость общая и отдельно в группе метастатической ФЕО/ПГ намного выше, чем предполагалось ранее, и составляет 85,4 и 88,2% соответственно, а 10-летняя — 72,5 и 77,9% соответственно, что демонстрирует в целом относительно благоприятный прогноз даже при распространенной форме заболевания [12]. Однако до настоящего времени нередко случаи обнаружения данной патологии лишь при аутопсии [13–16].

По данным литературы, синхронные метастазы ФЕО/ПГ выявляются в 35–50% случаев [17]. По данным оценки базы пациентов с новообразованиями надпочечников и забрюшинного пространства, прооперированных в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ с 2010 по 2022 гг., метастазы были выявлены лишь у 6 из 285 пациентов (2,1%) с ФЕО и абдоминальными ПГ. Метакронные вторичные депозиты могут выявляться спустя несколько лет после удаления первичной опухоли [12, 17], в связи с чем Европейское общество эндокринологов рекомендует наблюдать всех больных с ФЕО/ПГ в течение 10 лет [18]. Кроме того, существует рекомендация о пожизненном наблюдении пациентов с высоким риском развития метастатической ФЕО/ПГ [18], однако до настоящего времени отсутствуют надежные способы оценки метастатического потенциала данных опухолей.

На протяжении последних двух десятилетий рядом авторов предложены различные предикторные факторы и шкалы для оценки вероятности развития метастатической формы ФЕО/ПГ. Факторы риска можно разделить на клинические, морфологические и генетические.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Данные о влиянии различных клинических факторов на агрессивность течения и появление метастазов ФЕО/ПГ разрозненны и различны. По результатам ретроспективного исследования Hamidi O. и соавт. (2017 г.), одним из значимых факторов быстрого прогрессирования заболевания с развитием летального исхода в течение 5 лет является более пожилой возраст [12]. Напротив, в работе Cho Y.Y. и соавт. (2018 г.) более высоким риском для метастазирования считался возраст пациентов до 35 лет [19], в работе Zelinka T. и соавт. (2011 г.) — до 40 лет [20].

Некоторые авторы рассматривают в качестве предиктора метастазирования характер секреции опухоли. Так, в работах Ayla-Ramirez M. и соавт. (2013 г.) и Szalat A. и соавт. (2010 г.) установлено, что метастатические ФЕО/ПГ редко секретируют адреналин, тогда как Eisenhofer G. и соавт. (2012 г.) сообщали о более характерной для данного вида опухолей выработке дофамина, а Cho Y.Y. и соавт. (2018 г.) и Zelinka T. и соавт. (2011 г.) в качестве риска метастазирования рассматривали норадреналиновый тип секреции [6, 19, 20, 21, 22].

В исследовании Hamidi O. и соавт. (2017 г.) у больных с метастатической формой ФЕО/ПГ функциональная активность была выявлена в 197 из 248 случаев. Из доступных анализу данных установлена повышенная адренергическая продукция у 61 из 177 (34,5%) пациентов, норадренергическая — у 113 из 177 (63,8%), дофаминергическая — у 71 из 177 (42%). У 51 пациента из 248 обследованных (21%) гормональная активность отсутствовала [12].

В исследовании Stenman A. и соавт. (2019 г.) получены данные об ассоциации повышенного уровня хромогранина В в плазме крови и повышения его экспрессии в опухолях с высокой оценкой по шкале PASS, что позволило предположить возможность использования данного показателя для предоперационной оценки риска метастазирования ФЕО/ПГ [23].

Многими авторами показано, что ПГ вненадпочечниковой локализации обладают более высоким метастатическим потенциалом по сравнению с ФЕО. В исследовании Ayla-Ramírez M. и соавт. (2011 г.) на крупной выборке из 371 пациента (267 ФЕО и 104 ПГ) частота вторичного поражения составила 25% при ФЕО по сравнению с 65–70% при ПГ [6]. Из 272 больных с метастатическими ФЕО/ПГ, обследованных с 1960 по 2016 гг. в клинике Мейо, 36% составили ФЕО, 58% — ПГ, 6% — одновременное наличие обоих типов опухолей [12].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Большинство авторов согласны тем, что к морфологическим признакам высокой вероятности развития метастатической ФЕО/ПГ относятся наличие некроза опухоли, диффузный характер роста новообразования, высокая клеточность, инвазия в сосуды и капсулу опухоли, а также в окружающую жировую клетчатку, высокая митотическая активность (>3 митозов на 10 полей зрения при увеличении $\times 400$).

August C. и соавт. (2004 г.) наиболее информативным фактором прогнозирования наличия метастатической опухоли считали вес ФЕО/ПГ: опухоли массой 100 г и более статистически значимо чаще оказывались метастатическими [24]. Схожие данные получены в исследовании Wailly P. и соавт. (2012 г.). Авторы получили прямую корреляцию размеров и массы опухоли с выявлением метастазов [25]. Тем не менее August C. и соавт. (2004 г.) отмечали, что у 25% пациентов со вторичным поражением выявлялись ФЕО/ПГ менее 100 г с минимальным весом в 22 г, тогда как у 80-летнего больного с образованием массой 280 г в процессе дальнейшего 8-летнего наблюдения метастазов выявлено не было [24]. В исследовании Agarwal A. и соавт. (2010 г.) было выдвинуто предположение, что размер опухоли более 6 см является прогностически неблагоприятным фактором в отношении метастатической ФЕО, хотя у 2 пациентов из исследованных 6 опухолей были размером 4 см [26]. В работе Ayla-Ramírez M. и соавт. (2011 г.) получены данные о снижении выживаемости у пациентов с размером опухоли более 5 см, однако 16% больных с метастатическими формами (3 ФЕО и 11 ПГ) имели новообразования менее 5 см. Кроме того, на примере нескольких пациентов была продемонстрирована возможность распространения заболевания даже при небольших образованиях размером 2 см с симультанными метастазами в лимфатических узлах и опухолях размером 1 см с выявленным костным метастазом через 1 год после операции [6]. В публикации Zelinka T. и соавт. (2011 г.) медиана размера ФЕО была больше в группе метастатической формы заболевания (8 см против 5,8 см), однако минимальные и максимальные размеры значимо не отличались (2,4 см против 2 см и 17 см против 16 см соответственно) [20]. В работе Hamidi O. и соавт. (2017 г.) получены данные о высокой положительной корреля-

ционной связи большого размера опухоли с риском вторичного поражения и быстрого прогрессирования заболевания, при этом размер более 6 см рассматривался как важный независимый фактор риска. Тем не менее в данной крупной выборке описаны метастатические ФЕО размером от 3 см и ПГ — от 0,9 см [12]. Таким образом, размер и масса опухоли не могут считаться надежным прогностическим критерием метастатического распространения ФЕО/ПГ.

Рядом авторов в качестве одного из прогностических факторов метастатического распространения рассматривается наличие некроза опухоли [20, 25, 27].

В определении метастатического потенциала опухолей хромоафинной ткани и в отношении информативности индекса пролиферативной активности мнения авторов различны. В работе Kulkarni M.M. и соавт. (2016 г.) при оценке 10 ФЕО/ПГ значение Ki-67 более 3% было установлено только у 2 из 3 метастатических ФЕО/ПГ (повышен у 2 ПГ и не повышен у 1 ФЕО), тогда как все 7 неметастатических новообразований характеризовались значением Ki-67 менее 3% [28]. В исследовании Wailly P. и соавт. (2012 г.) у всех 7 пациентов с ФЕО с установленными метастазами опухоли Ki-67 превышал 4%, однако в 1 из 46 случаев без выявленного отдаленного поражения Ki-67 составил 11% [25]. August C. и соавт. (2004 г.) проводили сравнительную геномную гибридизацию 41 ФЕО/ПГ, в результате которой не было получено достоверных данных о хромосомных aberrациях, характерных для метастатической формы заболевания. В данном исследовании установлено, что метастатические ФЕО/ПГ обладают более высокой пролиферативной активностью с индексом MIB-1 более 5%, при этом отмечена слабая мембранная экспрессия белка CD44-S [24]. Тем не менее, несмотря на то что в приведенных исследованиях показано, что описанные маркеры отражают повышенную пролиферативную активность и нарушение способности к дифференцировке клеток метастатических ФЕО/ПГ, некоторые методологические ограничения не позволяют внедрять эти показатели как убедительные в практические рекомендации.

Противоречивы данные о роли снижения количества суспендоцитов и, соответственно, экспрессии белка S100 как предиктора метастатического распространения ФЕО/ПГ. В исследовании Kulkarni M.M. и соавт. (2016 г.) из 3 случаев с отдаленным распространением опухоли у 2 пациентов иммунореактивность S100 была слабой, тогда как у 1 пациента — умеренной. В 7 неметастатических случаях экспрессия S100 была умеренной или сильной [28]. В работах Unger P. и соавт. (1991 г.) и, позднее, Wailly P. и соавт. (2012 г.) отсутствие экспрессии S100 расценивалось как один из надежных гистопатологических признаков высокого риска вторичного поражения [26, 29]. Однако Bialas M. и соавт. (2013 г.) показали высокую вариабельность подсчета S100-позитивных клеток в зависимости от выбранного для участка опухолевого материала, что не позволяет отнести данный параметр к надежному стандартизированному признаку риска метастазирования ФЕО/ПГ [30]. Таким образом, применение экспрессии белка S100 как фактора риска ограничено противоречивостью результатов исследований, в том числе, вероятно, обусловленных малыми размерами представленных выборок.

Таблица 1. Группы генетических мутаций, ассоциированных с развитием феохромоцитомы/параганглиомы

Группы генетических мутаций	Гены
Приводящие к клеточной псевдогипоксии	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, FH, VHL, EPAS1
Ассоциированные с нарушениями киназного сигналинга	RET, NF1, TMEM127, HRAS, MAX
Ассоциированные с нарушениями сигналинга Wnt	CSDE1, MAML3

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

По современным представлениям, около 40–50% ФЕО/ПГ ассоциированы с наличием генетических мутаций, даже в отсутствие отягощенного семейного анамнеза [31]. Наследственные синдромы и известные в настоящее время генетические мутации, ассоциированные с развитием ФЕО/ПГ, могут быть разделены на 3 основные группы: приводящие к клеточной псевдогипоксии, ассоциированные с нарушениями киназного сигналинга и сигналинга *Wnt* [32] (табл. 1).

Патогенез заболевания при мутациях в генах группы псевдогипоксии (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *FH*, *VHL*, *EPAS1*) связан с избыточной активацией факторов, индуцируемых гипоксией (hypoxia inducible factors, HIFs), в отсутствие гипоксии. Для новообразований данной группы характерно более агрессивное течение [32]. По данным ряда исследований установлено, что из них наиболее высоким потенциалом метастазирования (до 40–50%) обладают опухоли у пациентов с патогенным вариантом гена *SDHB* [6, 12, 33–35]. Количество сукцината в опухоли, измеряемого высокоэффективной жидкостной хроматографией — масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), выше у метастатических ФЕО/ПГ по сравнению с неметастатическими, что обусловлено наличием мутаций гена *SDHB* [36]. При этом частота вторичного поражения при дефектах генов *SDHA*, *SDHC* и *VHL* относительно невысока [32]. В исследовании Ayla-Ramirez М. и соавт. (2011 г.) около половины метастатических случаев ФЕО/ПГ были ассоциированы с положительной мутацией *SDHB*, у большинства из них выявлялась ПГ. При этом только у одного больного из выборки 89 распространенных форм была выявлена редкая мутация *SDHC* [6]. Схожие данные получены в исследовании Hamidi О. и соавт. (2017 г.) по данным обследования 272 пациентов с метастатической ФЕО/ПГ, из которых у 81 (30%) были выявлены генетические синдромы, в том числе в 42 случаях (15,4% от общего числа и 52% от всех генетически детерминированных), обусловленные мутацией *SDHB*. В то же время мутация *SDHC* была выявлена лишь у 2 из 272 больных (0,7%) [12]. Для мутации генов *SDHD* и *SDHAF2* более характерно развитие ПГ головы и шеи с низким риском метастазирования [7]. ФЕО/ПГ в рамках синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака, обусловленного инактивирующими мутациями гена фумаратгидратазы (*FH*), встречается менее чем в 1% случаев, однако из них более 50% протекают агрессивно с метастазированием [32].

Мутации киназного сигналинга (*RET*, *NF1*, *TMEM127*, *HRAS*, *MAX*) приводят к изменению активности таких киназных сигнальных путей, как RAS/RAFG/MAPK

и PI3K/AKT/mTOR, что сопровождается возникновением и прогрессией опухоли [32]. Для этого типа неоплазии характерны мультифокальность поражения и высокая частота рецидивирования [37]. При наследственных синдромах в данной группе описаны случаи метастатического распространения ФЕО/ПГ, однако частота их возникновения крайне редка.

Гены *CSDE1* и *MAML3* приводят к онкогенезу путем активации сигнальных путей *Wnt* и *Hedgehog* [32]. Исследования данных мутаций немногочисленны. Считается, что новообразования этой группы характеризуются наиболее агрессивным течением, активным метастазированием, частыми рецидивами [37]. Кроме того, имеются данные об ассоциации метастатической ФЕО/ПГ с соматическими мутациями генов *SETD2* и *ATRX*, а также с активирующей мутацией промотора *TERT* [38].

В связи с установленной связью распространенности метастатических ФЕО/ПГ и наличия специфических мутаций генов многие исследователи указывают на необходимость генетического тестирования всех пациентов с впервые выявленным заболеванием [39–41]. Установлено, что более позднее выполнение генетического тестирования ассоциировано с повышенным риском рецидива и снижением выживаемости [42]. При этом нельзя не учитывать высокую финансовую нагрузку на государственную систему здравоохранения при рутинном применении генетических панелей для всех пациентов с ФЕО/ПГ [43]. Принимая во внимание данный фактор, некоторые авторы рекомендуют проводить скрининг только среди определенных категорий пациентов, например, у лиц младше 20 лет, при наличии семейного анамнеза или каких-либо клинических признаков наследственного заболевания, а также у пациентов с ПГ из симпатических ганглиев [8, 44].

ПРЕДИКТОРНЫЕ ШКАЛЫ

На основании клинических, морфологических и генетических факторов были созданы различные предикторные шкалы для прогноза рисков метастазирования ФЕО/ПГ, имеющие как определенные преимущества, так и ограничения.

ШКАЛА PASS

Балльная шкала ФЕО надпочечников (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score, PASS) была предложена в 2002 г. Thompson L.D.R. и стала первой прогностической системой для оценки метастатического потенциала ФЕО [45]. В своей работе Thompson L.D.R. проводил оценку морфологической картины 100 удаленных

ФЕО пациентов с 10-летней историей наблюдения после операции: 50 — с доброкачественной опухолью, 50 — со злокачественными новообразованиями, при этом в последней группе у 33 были выявлены отдаленные метастазы [45].

Шкала PASS включает 12 гистологических признаков, каждый из которых оценивается в 1 или 2 балла; максимальное количество баллов — 20. При сумме баллов 4 и более потенциал злокачественности опухоли оценивается как высокий.

Исследуемые критерии:

- 1) крупные гнезда или диффузный рост клеток (2 балла);
- 2) центральные или обширные очаги некроза (2 балла);
- 3) высокая клеточность (2 балла);
- 4) мономорфизм клеток (2 балла);
- 5) веретенообразные клетки (2 балла);
- 6) фигуры митоза — более 3 в 10 последовательных полях зрения (2 балла);
- 7) атипические фигуры митоза (2 балла);
- 8) прорастание в жировую клетчатку (2 балла);
- 9) сосудистая инвазия (1 балл);
- 10) инвазия капсулы (1 балл);
- 11) выраженный клеточный полиморфизм (1 балл);
- 12) ядерная гиперхромия (1 балл).

Несмотря на то, что система PASS разрабатывалась для оценки злокачественного потенциала ФЕО, в последующих исследованиях была показана ее эффективность и при оценке ПГ [10, 46, 47].

В ряде исследований проводилась оценка диагностической точности системы PASS, однако результаты их оказались противоречивыми. Стоит отметить, что до пересмотра морфологической классификации ВОЗ 2017 г. термин «злокачественная ФЕО» применялся не только для обозначения метастатических форм, в связи с чем сравнение результатов исследований разных лет представляется затруднительным. Так, как отмечалось выше, по данным динамического наблюдения Thompson L.D.R. (2002 г.) группы анализа злокачественных ФЕО, на основании которой разработана шкала PASS, метастатическая форма установлена только у 33 пациентов из 50 [45].

В работе August C. и соавт. (2004 г.) проанализированы 43 случая ФЕО/ПГ, оцененные по шкале PASS как злокачественные: 37 образований надпочечниковой и 6 вненадпочечниковой локализации. В процессе динамического наблюдения у 1 пациента был диагностирован синдром МЭН 2А, у 20 больных выявлены метастазы. Таким образом, в описываемой выборке чувствительность метода составила 100%, тогда как специфичность — 0% [24]. Напротив, хорошие результаты получены в исследовании Szalat и соавт. (2010 г.) при оценке 16 случаев метастатической ФЕО/ПГ, из которых у 8 пациентов был доступен гистологический материал для анализа: 7 ФЕО и 1 ПГ. В 7 случаях из пересмотренных опухолей по шкале PASS было получено более 4 баллов, тогда как в одном случае ФЕО — менее 4 баллов, при этом чувствительность метода составила 87,5%. При анализе 19 новообразований без выявленных метастазов в течение 5-летнего наблюдения по шкале PASS все ФЕО оказались со значениями менее 4 баллов и со специфичностью 100%. Однако авторы сообщают о возможной низкой воспроизводимости ряда морфологических параметров, таких как ядерная

гиперхромия и выраженный клеточный полиморфизм, в связи с чем в этой работе пересмотр всех гистологических препаратов осуществлялся одним специалистом [21].

Более убедительными можно считать данные метаанализа крупной выборки из 809 ФЕО, в котором 102 из 105 злокачественных образований (включающих в себя в разных публикациях как ФЕО с диагностированным метастатическим распространением, так и с прорастанием в соседние органы и ткани, а также с рецидивом опухоли) оценены по шкале PASS в 4 и более баллов с чувствительностью 97%. Анализ показал довольно низкую специфичность метода в 68%, так как из 704 неметастатических ФЕО лишь в 480 случаях было установлено менее 4 баллов [46].

Kulkarni M.M. и соавт. (2016 г.) представили данные 4 случаев ПГ. У 2 пациентов были выявлены вторичные очаги с оценкой чувствительности и специфичности шкалы PASS в 100% [28]. В метаанализе Stenman A. и соавт. (2019 г.) получены менее оптимистичные результаты анализа 42 ПГ, из которых у 13 метастатических опухолей сумма баллов равнялась или превышала 4 (чувствительность 100%), однако при доброкачественном течении заболевания такой же результат был получен у 8 из 29 пациентов, а у 21 из 29 обследованных сумма баллов была менее 4 (специфичность 72%) [46]. Еще более низкие результаты получены в исследовании Agarwal A. и соавт. (2010 г.), в котором PASS >4 баллов было выявлено у 5 из 6 пациентов с метастазами ФЕО (чувствительность 83%) и у 27 из 84 неметастатических случаев (специфичность 67,9%) [26].

По мнению многих авторов, применение гистологической шкалы PASS ограничено в связи с низким уровнем воспроизводимости морфологических признаков по данным разных исследований [10, 46, 47].

ШКАЛА GAPP

Система стадирования для ФЕО и ПГ (Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma, GAPP) предложена Kimura N. и соавт. в 2014 г. [48]. Модель GAPP основана на алгоритме PASS с существенными изменениями: исключение наиболее вариабельных гистологических параметров с сохранением только 4 критериев (гистологический паттерн, клеточность, наличие комедо-некрозов, инвазия в капсулу и сосуды), добавление иммуногистохимических параметров (индекс пролиферации Ki-67) и клинических характеристик (лабораторные данные — тип секреции катехоламинов). В отличие от шкалы PASS, диагностическая система GAPP разработана как для ФЕО, так и для ПГ. По предложению авторов, на основании результатов оценки характеристик все опухоли ФЕО/ПГ разделены на три группы: высокодифференцированные (0–2 балла), с умеренной дифференцировкой (3–6 баллов) и низкодифференцированные (7–10 баллов). Предполагается, что высокодифференцированные опухоли обладают меньшим метастатическим потенциалом и лучшей общей выживаемостью, однако даже в оригинальном исследовании специфичность данной градации составила 96%: у 4 из 111 пациентов были выявлены метастазы, при этом 5-летняя выживаемость составила 100%.

Метастатическое распространение было выявлено у 21 из 35 больных с ФЕО/ПГ (60%) с умеренной дифференцировкой и у 15 из 17 пациентов (88%) с высокодифференцированными образованиями с 5-летней выживаемостью 67 и 22% соответственно [48].

По данным метаанализа Stenman A. и соавт. (2019 г.), 175 случаев ФЕО, из которых 4 были расценены как злокачественные (с наличием метастазов или с местным рецидивом), чувствительность применения системы GAPP составила 50%: у 2 пациентов опухоль оценена в 3 и более баллов, тогда как у 2 — менее 3 баллов. В 35 неметастатических случаях по шкале GAPP был получен результат 3 и более баллов, тогда как 136 образований получили менее 3 баллов, что определило специфичность 80%. Более высокие показатели 100% чувствительности прогностического алгоритма были получены для ПГ: все 4 включенных в анализ метастатических случаев оценены в 3 и более баллов. Тем не менее специфичность шкалы GAPP для данной выборки составила 68%, так как 10 из 31 и 20 из 31 неметастатических ПГ получили ≥ 3 и < 3 баллов соответственно [46]. В работе Бритвина Т.А. и соавт. (2021 г.) получена значимая положительная корреляция между системами PASS и GAPP, а также обеих шкал с размером ФЕО [49].

МОДИФИЦИРОВАННАЯ СИСТЕМА M-GAPP

Модифицированная шкала для ФЕО и ПГ (M-GAPP) была предложена Koh J.M. и соавт. (2017 г.) [50]. К критериям балльной системы GAPP был добавлен такой важный прогностический фактор, как наличие в опухолевых клетках мутации гена *SDHB*. Однако диагностическая точность этой шкалы не стала более высокой: метастатическими опухолями оказались 12 из 34 (35,3%) с оценкой ≥ 4 баллов по PASS, 12 из 40 (30%) умеренно- или низкодифференцированных по GAPP и 10 из 19 (52,6%) с оценкой ≥ 3 баллов по M-GAPP [50]. По данным метаанализа Wang Y. и соавт. (2020 г.), чувствительность шкалы M-GAPP составила 67%, специфичность — 84%, что оказалось даже ниже аналогичной оценки по системе GAPP [10].

ШКАЛА ASES

Cho Y.Y. и соавт. (2018 г.) на основании оценки данных 333 пациентов (305 ФЕО и 28 ПГ), у 23 из которых были выявлены метастазы (18 ФЕО и 5 ПГ), предложили клиническую прогностическую шкалу оценки метастатического потенциала ASES — сокращенное от age (возраст), size (размер), extra-adrenal (вненадпочечниковая локализация), secretory (гормональная секреция) [19]. Возраст до 35 лет включительно, размер опухоли 6 см и более, вненадпочечниковая локализация и норадреналиновый тип секреции по данной шкале оцениваются по 1 баллу. При получении результата 2 и более баллов чувствительность данной шкалы составила 61% (14/23), специфичность — 80% (248/310). 10-летняя выживаемость пациентов с оценкой ≥ 2 баллов составила 30%, < 2 — 86% [19]. Несмотря на низкую диагностическую точность данной шкалы, возможность прогностической оценки метастатического потенциала опухоли позволяет говорить о важности учета клинических признаков, а не только гистопатологических характеристик ФЕО/ПГ [10].

ШКАЛА COPPS

Прогностическая шкала композитной ФЕО/ПГ (Composite Pheochromocytoma/paraganglioma Prognostic Score, COPPS), предложенная в 2019 г. Pierre C. и соавт., включает три клинико-патологических характеристики (размер опухоли, наличие некроза и сосудистой инвазии) и иммуногистохимические характеристики (утрата экспрессии *S100* и *SDHB*) [27]. В данном исследовании оценивались данные 147 пациентов (107 ФЕО и 40 ПГ), из которых у 9 были выявлены метастазы (2 ФЕО и 7 ПГ). По результатам анализа установлена статистически значимая положительная корреляция высокого риска метастатического распространения ФЕО/ПГ с такими параметрами, как вненадпочечниковая локализация опухоли, наличие мутации в гене *SDHB*, некроз опухоли, клеточный мономорфизм, > 3 митозов в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$, инвазии в капсулу и сосуды, утрата экспрессии генов *S100* и *SDHB*, размер более 7 см, возраст более 40 лет, уровень экспрессии MCM6. Кроме того, совокупность большинства этих параметров коррелировали с показателями выживаемости без прогрессирования.

Из данных параметров только 5 были независимо ассоциированы с вторичным распространением ФЕО/ПГ: размер опухоли более 7 см (1 балл), сосудистая инвазия (1 балл), некрозы опухоли (5 баллов), утрата экспрессии опухолевыми клетками гена *S100* (2 балла), утрата экспрессии гена *SDHB* (1 балл). На их основе была составлена шкала COPPS с максимальным значением в 10 баллов, по которой оценка в ≥ 3 баллов свидетельствует в пользу высокого метастатического потенциала опухоли. Чувствительность данной прогностической системы составила 100%, специфичность — 92,4% (табл. 2) [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЕО/ПГ признаны злокачественными опухолями, однако установление метастатического потенциала ФЕО/ПГ является сложной задачей. Предложенные разными авторами преимущественно морфологические признаки и балльные шкалы не обладают достаточно высокими чувствительностью и специфичностью для достоверного определения прогноза опухолевого заболевания. В настоящее время наиболее рациональным представляется индивидуальный подход к оценке прогноза с учетом как клинических, так и морфологических, генетических признаков. В связи с отсутствием надежных маркеров определения метастатического потенциала, согласно клиническим рекомендациям, пациенты с ФЕО/ПГ подлежат пожизненному наблюдению. Представляется, что накопление данных углубленного предоперационного обследования с целью выявления симультанных метастазов и регулярного динамического наблюдения пациентов после хирургического лечения с целью выявления отдаленных очагов вторичного распространения опухоли в сочетании с установлением наиболее специфичных морфологических признаков и генетических повреждений в будущем позволят повысить чувствительность и специфичность показателей рисков метастазирования для этой группы пациентов.

Таблица 2. Сравнение морфологических шкал для прогноза рисков метастазирования феохромоцитомы/параганглиомы

Название шкалы	PASS	GAPP	M-GAPP	ASES	COPPS
Впервые предложена	Thompson L.D.R. (2002) [45]	Kimura N. и соавт. (2014) [48]	Koh J.M. и соавт. (2017) [50]	Cho Y.Y. и соавт. (2018) [19]	Pierre C. и соавт. (2019) [27]
Применима для феохромоцитомы	+	+	+	+	+
Применима для параганглиомы		+	+	+	+
Возраст				+	
Размер опухоли				+	+
Тип секреции катехоламинов		+	+	+	
Внеадренальная локализация				+	
Морфологические критерии:					
крупные гнезда или диффузный рост клеток	+	+	+		
очаги некроза	+	+	+		+
высокая клеточность	+	+	+		
мономорфизм клеток	+				
веретенообразные клетки	+				
фигуры митоза — более 3 в 10 последовательных полях зрения	+				
атипические фигуры митоза	+				
проращение в жировую клетчатку	+				
сосудистая инвазия	+	+	+		+
инвазия капсулы	+	+	+		
выраженный клеточный полиморфизм	+				
ядерная гиперхромия	+				
Индекс пролиферации Ki-67		+	+		
Утрата экспрессии S100					+
Мутации гена SDHB в клетках опухоли			+		+

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 поиск и оценку данных литературы, написание статьи или внесение в рукопись 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. 2015. — Т.9. — №3. — С. 15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>

2. Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):159-168. doi: <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>

3. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3331-3353. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab512>

4. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th edition). IARC: Lyon 2017

5. Lam A.K. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017;28:213–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>

6. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):717-725. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>

7. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1329-1337. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>

8. Goncalves J, Lussey-Lepoutre C, Favier J, et al. Emerging molecular markers of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80:159-162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.04.003>

9. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // *Проблемы эндокринологии*. 2010. — №1. — С. 63-71. [Bel'tseovich D.G., Troshina E.A., Yukina M.Yu. Pheochromocytoma. *Problems of endocrinology*. (In Russ.) 2010;1:63-71]
10. Wang Y, Li M, Deng H, et al. The systems of metastatic potential prediction on pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):769-780
11. Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О. и др. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников // *Исследования и практика в медицине*. 2016. — Т.4. — №3. — С. 19-26. [Kostin AA, Vorobyev NV, Tolkaichev AO, et al. Results of surgical treatment of adrenal lesions. *Trials and practice in medicine*. 2016;4(3):19-26 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-2>
12. Hamidi O, Young WF, Inguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3296-3305. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00992>
13. Кузьмичев Д.Е., Ильина М.П., Чирков С.В., Вильцев И.М. Клинические сложности диагностики феохромоцитомы // *Медицинская экспертиза и право*. 2014. — №3. — С. 56-57. [Kuz'michev DE, Ilyina MP, Chirkov SV, Vil'tsev IM. Clinical difficulties in diagnostic of pheochromocytoma. *Medical expertise and law*. 2014;3:56-57 (In Russ.)]
14. Коротин А.С., Кошелева Н.А., Алхимов А.В., Ребров А.П. Особенности течения злокачественной феохромоцитомы. Клиническое наблюдение // *Дневник казанской медицинской школы*. 2015. — Т. 2. — №8. — С. 33-36. [Korotin AS, Kosheleva NA, Alkhimov AV, Rebrov AP. Features of the course of malignant pheochromocytoma. Clinical case. *Kazan medical school diary*. 2015;2(8):33-36 (In Russ.)]
15. Быков С.В., Быкова Н.М., Щедреева Е.Л., Литвин М.М. Случай злокачественной феохромоцитомы у пожилого мужчины. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. — 2002. — Т. 30. — №1. — С. 80-82. [Bykov SV, Bykova NM, Schedreeva EL, Litvin MM. Case of malignant pheochromocytoma in old man. *Siberian medical journal*. 2002;30(1):80-82 (In Russ.)]
16. Ishida E, Nakamura M, Shimada K, et al. Autopsy case prostate cancer with multiple endocrine neoplasia 2A. *Pathol Int*. 2004;54(12):918-23. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01773.x>
17. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:174–183. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000330>
18. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
19. Cho YY, Kwak MK, Lee SE, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery*. 2018;164(3):511-517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.001>
20. Zelinka T, Musil Z, Duskova J, et al. Metastatic pheochromocytoma: clinical, genetic, and histopathologic characteristics. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(10):1121–1128. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02518.x>
21. Szalat A, Fraenkel M, Doviner V, et al. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. *Endocr*. 2011;39:160-166. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9422-5>
22. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*. 2012;48:1739–1749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.016>
23. Stenman A, Svahn F, Hojati-Farsangi M, et al. Molecular profiling of pheochromocytoma and abdominal paraganglioma stratified by the PASS algorithm reveals chromogranin b as associated with histologic prediction of malignant behavior. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(3):409-421. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001190>
24. August C, August K, Schroeder S, et al. CGH and CD 44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas. *Mod Pathol*. 2004;17(9):1119-1128. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800160>
25. Wailly P, Oragano L, Rade F, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397:239-46. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0850-3>
26. Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, et al. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): can they predict malignancy? *World J Surg*. 2010;34(12):3022-3028. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0744-5>
27. Pierre C, Agopian M, Brunaud L, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression – free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Arch*. 2019;474(6):721-734. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02553-5>
28. Kulkarni MM, Khandeparkar SGS, Deshmukh SD, et al. Stratification in paragangliomas with PASS (pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) and immunohistochemical markers. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:EC01-EC04. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20565.8419>
29. Unger P, et al. S100 protein-positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytomas. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:484-7
30. Bialas M OK, Dyduch G, Ciesielska-Milian K, et al. Neuroendocrine markers and sustentacular cell count in benign and malignant pheochromocytomas - a comparative study. *Pol J Pathol*. 2013;64:129-135. doi: <https://doi.org/10.5114/pjp.2013.36004>
31. Dahia PLM, Clifton-Bligh R, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Hereditary endocrine tumours: current state-of-the-art and research opportunities: metastatic pheochromocytomas and paragangliomas-proceedings of the MEN2019 Symposium. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(8):t41-t52. doi: <https://doi.org/10.1530/erc-19-0435>
32. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н. и др. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и паранглиом // *Проблемы эндокринологии*. 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>
33. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3822–3828. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0709>
34. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: An National Institutes of Health study. *Endocr Pract*. 2016;22:302–314. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15725.OR>
35. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:2367–2374. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01968>
36. Richter S, Peitzsch M, Rappizzi E, et al. 2014 Krebs cycle metabolite profiling for identification and stratification of pheochromocytomas/paragangliomas due to succinate dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3903–3911. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2151>
37. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017;31(2):181-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.01.001>
38. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e1952. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa982>
39. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019;285(2):187-204. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12869>
40. Buffet A, Burnichon N, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma: When to search a germline defect? *Presse Med*. 2018;47(7-8 Pt 2):e109-e118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jlpm.2018.07.003>
41. Currás-Freixes M, Piñeiro-Yañez E, Montero-Conde C, et al. PheoSeq: a targeted next-generation sequencing assay for pheochromocytoma and paraganglioma diagnostics. *J Mol Diagn*. 2017;19(4):575-588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.04.009>
42. Buffet A, Ben Aim L, Lebouilleux S, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1109-1118. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02411>
43. Brito JP, Asi N, Bancos I, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):338-345. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12530>
44. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2851-2858. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>

45. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):551-66. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200205000-00002>
46. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas – a meta-analysis and systematic review of the literature. *Cancers*. 2019;11:225-236. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11020225>
47. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:R111-122. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0113>
48. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):405-414. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0494>
49. Бритвин Т.А., Мотренко А.Ю., Иловайская И.А., Гуревич Л.Е. Клинико-лабораторные и морфологические предикторы прогрессирования феохромоцитомы // *Таврический медико-биологический вестник*. 2021. — Т. 24. — №2. — С. 23-27. [Britvin TA, Motrenko AY, Ilovayskaya IA, Gurevich LE. Clinical and morphological predictors of pheochromocytoma progression. *Tavric medicobiological vestnik*. 2021;24(2):23-27 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-23-27>
50. Koh JM, Ahn SH, Kim H, et al. Validation of pathological grading systems from predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187398. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187398>

Рукопись получена: 26.07.2023. Одобрена к публикации: 04.10.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Логина Ольга Ивановна [Olga I. Loginova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2484-4895>; e-mail: olga7.smirnova@gmail.com

Савельева Татьяна Вячеславовна [Tatyana V. Savelyeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2846-4056>; SPIN-код: 9740-6360; e-mail: taleon76@yandex.ru

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

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

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; SCOPUS ID: 7003572477; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

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

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

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

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

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

Алексеев Михаил Александрович [Mikhail A. Alekseev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; e-mail: miha_decor@mail.ru

Воробьев Сергей Леонидович, к.м.н. [Sergey L. Vorobyev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; SPIN-код: 5920-0603; e-mail: slvorob@gmail.com

Козорезова Евгения Сергеевна [Evgenia S. Kozorezova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3659-7510>; SPIN-код: 8523-5817; e-mail: kozorezovaes@yandex.ru

Индейкин Федор Андреевич [Fedor A. Indeikin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1436-2235>; SPIN-код: 4627-4445; e-mail: f.indeickin@yandex.ru

Шихмагомедов Шамиль Шамсутдинович [Shamil S. Shikmagomedov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6306>; SPIN-код: 3262-7588; e-mail: shikmagomedov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Логина О.И., Воробьев С.Л., Ворохобина Н.В., Козорезова Е.С., Индейкин Ф.А., Савельева Т.В., Слепцов И.В., Черников Р.А., Федоров Е.А., Семенов А.А., Чинчук И.К., Шихмагомедов Ш.Ш., Алексеев М.А., Русаков В.Ф., Краснов Л.М. Факторы риска развития метастатической феохромоцитомы/параганглиомы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13331>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Loginova OI, Vorobyev SL, Vorokhobina NV, Kozorezova ES, Indeykin FA, Savelyeva TV, Sleptsov IV, Chernikov RA, Fedorov EA, Semenov AA, Chinchuk IK, Shikmagomedov ShSh, Alekseev MA, Rusakov VF, Krasnov LM. Metastatic risk factors in pheochromocytoma/paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):37-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13331>

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МЕТАНЕФРИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ФЕОХРОМОЦИТОМ



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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Феохромоцитома (ФХЦ) — опухоль из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечника, способная к гиперпродукции катехоламинов. Повышенная продукция гормонов опухолью приводит к катехоламинным кризам, оказывающим патологическое влияние на все органы и системы. В первичной диагностике феохромоцитом важное значение имеет определение уровня метаболитов катехоламинов — метанефринов. В настоящее время в клинической практике применяются различные методы определения уровня данного метаболита: в плазме крови или в моче, общего количества или только свободной формы, фракционированный анализ или нефракционированный.

ЦЕЛЬ. Сравнение эффективности различных методов определения уровня метанефринов для диагностики феохромоцитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование было проведено на выборке пациентов, первично прооперированных по поводу новообразования надпочечника в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ с ноября 2007 по декабрь 2022 гг. и сдававших анализы на определение уровня метанефринов крови или мочи перед оперативным лечением. Оценивались результаты анализов на метанефрины и размер опухоли.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследованы 1088 пациентов с новообразованиями надпочечников, подвергшихся оперативному лечению, из которых у 348 было гистологически подтверждено наличие феохромоцитомы. Выполнено сравнение четырех видов анализов на метанефрины: свободные фракционированные метанефрины плазмы (232 пациента), нефракционированные метанефрины суточной мочи (431 пациент), фракционированные общие метанефрины суточной мочи (427 пациентов) и фракционированные свободные метанефрины суточной мочи (178 пациентов). Наибольшую чувствительность продемонстрировал анализ свободных фракционированных метанефринов плазмы крови (95,4%). В отличие от других, чувствительность данного анализа не снижалась в группе больных с феохромоцитомами небольших размеров (3 см и менее). Наибольшую специфичность продемонстрировал анализ нефракционированных метанефринов суточной мочи (97,8%), при наименьшей среди всех тестов чувствительности (67,6%). Исследование фракционированных общих метанефринов суточной мочи показало хорошие результаты чувствительности и специфичности, лишь немного уступая лучшим показателям, а анализ свободных метанефринов суточной мочи продемонстрировал неожиданно низкую эффективность. Между уровнем метанефринов в крови и размерами опухоли установлено наличие положительной корреляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исходя из полученных данных, предпочтительными анализами для первичной диагностики феохромоцитом можно назвать определение фракционированных свободных метанефринов плазмы и фракционированных общих метанефринов суточной мочи, что согласуется с существующими клиническими рекомендациями. Размер опухоли коррелирует с выраженностью повышения уровня метанефринов определенным любым из описанных способов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метанефрины; феохромоцитома; новообразования надпочечников.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS FOR DETERMINING THE LEVEL OF METANEPHRINES IN THE DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMAS

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

Saint Petersburg State University Hospital, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Pheochromocytoma (PHEO) is a tumor from the chromaffin tissue of the adrenal medulla, capable of hyperproduction of catecholamines. The increased production of hormones by the tumor leads to catecholamine crises, which have a pathological effect on all organs and systems. In the primary diagnosis of pheochromocytomas, it is important to determine the level of the metabolite of catecholamines — metanephrines. Currently, in clinical practice, various methods are used to determine the level of this metabolite: in blood plasma or in urine, total or only free form, fractionated analysis or unfractionated.



AIM: Comparison of the effectiveness of various methods for determining the level of metanephrines for the diagnosis of pheochromocytomas.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective single-center cohort study was conducted on a sample of patients who were initially operated on for adrenal neoplasm at the Pirogov St. Petersburg State University High Medical Technology Clinic from November 2007 to December 2022 and who passed analysis to determine the level of blood or urine metanephrins before surgical treatment. The results of tests for metanephrine and tumor size were evaluated.

RESULTS: 1088 patients with adrenal neoplasms who underwent surgical treatment were examined, of which 348 had histologically confirmed the presence of pheochromocytoma. Four types of metanephrine assays were compared: free fractionated plasma metanephrines (232 patients), unfractionated daily urine metanephrines (431 patients), fractionated total daily urine metanephrines (427 patients) and fractionated free daily urine metanephrines (178 patients). The greatest sensitivity was demonstrated by the analysis of free fractionated plasma methanephrines (95.4%). Unlike others, the sensitivity of this analysis did not decrease in the group of patients with small pheochromocytomas (3 cm or less). The greatest specificity was demonstrated by the analysis of unfractionated metanephrines in daily urine (97.8%), with the lowest sensitivity among all tests (67.6%). The study of fractionated total daily urine metanephrins showed good results of sensitivity and specificity, only slightly inferior to the best indicators, and the analysis of free daily urine metanephrins demonstrated unexpectedly low efficiency. There is a positive correlation between the level of metanephrine in the blood and the size of the tumor.

CONCLUSION: Based on the data obtained, the preferred assays for the primary diagnosis of pheochromocytoma can be considered the determination of fractionated free plasma metanephrines and fractionated total daily urine metanephrines, which is consistent with relevant clinical recommendations. It was found that the size of the tumor correlates with the severity of an increase in the level of metanephrins determined by any of the described methods.

KEYWORDS: *metanephrines; pheochromocytoma; adrenal neoplasms.*

ОБОСНОВАНИЕ

Феохромоцитома (ФХЦ) — опухоль из хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечников, способная к гиперпродукции катехоламинов [1]. Повышенная продукция гормонов опухолью приводит к катехоламинам кризам, оказывающим патологическое влияние на все органы и системы, с возможным развитием сердечно-сосудистых катастроф вплоть до летального исхода [2]. По классификации ВОЗ IV пересмотра от 2017 г., ФХЦ отнесена к злокачественным опухолям [3]. Важность ранней диагностики данных опухолей ассоциирована с выживаемостью пациентов в связи с риском развития опасной для жизни клинической симптоматики, а также риском инвазивного роста катехоламин-продуцирующих новообразований надпочечников и их метастазирования.

Знание о выделяемых опухолью гормонах привело к тому, что для диагностики ФХЦ на первых этапах использовался анализ крови и мочи на адреналин и норадреналин. Однако в дальнейшем было показано, что данный вариант лабораторной диагностики эффективен преимущественно во время приступа, ассоциированного с выбросом ФХЦ катехоламинов в кровь. В то же время в межприступный период высок процент ложноотрицательных результатов, что обусловлено коротким периодом нахождения адреналина и норадреналина в крови и их скорой метаболизации.

Поиск более надежных лабораторных маркеров ФХЦ привел к необходимости измерения метаболитов катехоламинов, обладающих значительно большим периодом полувыведения [4]. Одним из самых распространенных анализов во всем мире стало определение экскреции ванилилминдальной кислоты (ВМК) с мочой. Многие годы данный анализ считался наиболее информативным для диагностики ФХЦ. Тем не менее к недостаткам данного исследования относится зависимость уровня ВМК от активности синаптических ганглиев, в которых

широко представлена моноаминоксидаза (МАО), под влиянием которой происходит синтез ВМК. Так, например, в покое около 80% циркулирующего в крови 3,4-дигидроксибензилгликоля, одного из предшественников ВМК, образуется дезаминированием норадреналина из синаптических нервов.

Совершенствование методов лабораторной диагностики привело к возможности определения промежуточных метаболитов катехоламинов — их метилированных производных, называемых общим термином — метанефрины. Синтез метанефринов происходит под действием фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), которая присутствует в опухоли и ряде других тканей, но отсутствует в симпатических ганглиях, в связи с чем данный метаболит считается специфическим маркером катехоламинпродуцирующих опухолей. Продукция метилированных производных ФХЦ происходит в постоянном режиме и не зависит от выбросов катехоламинов в кровь [5, 6, 7]. Производное адреналина называется метанефрин, метаболитом норадреналина является норметанефрин. Большая часть метанефринов после попадания в кровь конъюгируется с сульфатами, образуя связанную форму. Как конъюгированные, так и свободные метаболиты выводятся из организма с мочой [8].

На настоящий момент определение уровня метанефринов считается наиболее информативным методом лабораторной диагностики ФХЦ. Существуют разные варианты лабораторного определения метаболитов катехоламинов: в плазме крови или в моче, общего количества или только свободной формы, фракционированный анализ (отдельное измерение уровней метанефрина и норметанефрина) или нефракционированный.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования являлось сравнение эффективности различных анализов на определение уровня метанефринов в диагностике феохромоцитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ.

Время исследования. С ноября 2007 по декабрь 2022 гг.

Исследуемые популяции

Пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению новообразований надпочечников в указанный период.

Критерии включения. Пациенты с новообразованиями надпочечников с исследованным уровнем метанефринов крови или мочи.

Критерии исключения: наличие оперативных вмешательств по поводу образований надпочечников в анамнезе.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Формирование выборки сплошным способом.

Дизайн исследования:

- одноцентровое,
- наблюдательное,
- одномоментное,
- ретроспективное,
- одновыборочное.

Методы

В исследуемой выборке проведено сравнение четырех видов анализов на метанефрины: свободные фракционированные метанефрины плазмы, нефракционированные метанефрины суточной мочи, фракционированные общие метанефрины суточной мочи и фракционированные свободные метанефрины суточной мочи. Анализы были сданы пациентами амбулаторно в различных клиниках. Определение уровней метанефринов плазмы крови осуществлялось использованием иммуноферментного анализа (ИФА), суточной мочи — высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторах полуавтоматического типа. Оценка значимости степени повышения уровня метанефринов проводилась путем исследования чувствительности и специфичности двукратного повышения от верхней границы нормальных значений. Кроме того, исследовалось наличие корреляции между уровнем метанефринов и размерами феохромоцитомы. В связи с тем, что анализы сдавались в разных лабораториях с различными референсными интервалами и единицами измерения, для унификации результатов определялся показатель, равный соотношению самого высокого результата анализа на верхнюю границу нормы для данного исследования. Полученный коэффициент демонстрировал степень повышения метанефринов и использовался для корреляционного анализа. Для расчета данного коэффициента при анализах фракционированных метанефринов использовался результат наиболее повышенного метаболита (метанефрина или норметанефрина). Для всех включенных больных характер новообразований надпочечников был подтвержден гистологически.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовались Microsoft excel и SPSS Statistics 23. Наличие корреляции между уровнем метанефринов и размером опухоли (неправильное распределение) оценивалось с использованием непараметрического критерия: коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Чувствительность и специфичность различных анализов высчитывалась с использованием сводных таблиц в Microsoft Excel.

Этическая экспертиза

Заключение комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ вх. №121 от 01.06.2023: учитывая ретроспективный характер исследования и отсутствие персональных идентификационных данных, неинтервенционный дизайн исследования, письменного согласия пациентов и специального одобрения этическим комитетом не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследованы 1088 пациентов, из которых 283 мужчины и 805 женщин в возрасте от 12 до 83 лет ($49,6 \pm 13,3$ года). В 348 случаях удаленная опухоль являлась ФХЦ, в остальных новообразования были представлены другими как гормон-секретирующими (кортикостеромы, альдостеромы, андростеромы), так и гормонально-неактивными новообразованиями надпочечников.

Полученные результаты оценки анализов на определение уровня метанефринов представлены в таблице 1. Исследование уровня свободных фракционированных метанефринов плазмы выполнило 232 пациента, нефракционированных метанефринов суточной мочи — 431 пациент, фракционированных общих метанефринов суточной мочи — 427 пациентов, фракционированных свободных метанефринов суточной мочи — 178. Анализ крови на свободные метанефрины плазмы показал наибольшую чувствительность с минимальным числом ложноотрицательных результатов. Наиболее специфичным оказался тест на нефракционированные метанефрины суточной мочи, с наименьшим числом ложноположительных результатов, однако данный тест показал низкий уровень чувствительности.

При исследовании было обнаружено, что наибольшее число ложноотрицательных результатов приходится на феохромоцитомы небольших размеров: 3 см и менее. При выполнении всех типов анализов мочи на метанефрины в данной группе чувствительность была ниже, чем среди опухолей всех размеров, за исключением анализа свободных метанефринов плазмы крови.

При оценке результата теста как положительного лишь при как минимум двукратном повышении уровня метанефринов от верхней границы нормы специфичность всех тестов резко возросла, но произошло и ожидаемое снижение чувствительности. Так, для свободных метанефринов плазмы чувствительность снизилась с 95,4 до 84%, однако специфичность выросла с 90,3 до 98%.

Таблица 1. Результаты исследования эффективности используемых методов определения уровня метанефринов плазмы крови и суточной мочи в диагностике феохромоцитом

	Чувствительность	Специфичность	Точность	Пациентов	Чувствительность при размере 3 см и менее	При оценке 2-кратного превышения нормы		
						Чувствительность	Специфичность	Точность
Фр. Свободные метанефрины плазмы	95,4%	90,3%	92,2%	232	96,6% (n=29)	84%	98%	92,70%
Нефр. Метанефрины мочи	67,60%	97,80%	90,70%	471	60,7% (n=28)	50,50%	99,20%	87,70%
Фр. Общие метанефрины мочи	92%	92,40%	92,30%	427	83,6% (n=55)	75,50%	98,90%	91,30%
Фр. Свободные метанефрины мочи	80,80%	90,50%	86,50%	178	75% (n=24)	65,80%	94,30%	82,60%

При корреляционном анализе установлено, что между выраженностью повышения метанефринов, измеренным любым из четырех описанных тестов, и размером феохромоцитомы имелась положительная статистически значимая связь (табл. 2, рис. 1).

У пяти пациентов с феохромоцитомами, помимо повышения метанефринов, было также выявлено повышение уровня дофамина (у двух — по результатам анализа крови, у трех — суточной мочи).

ОБСУЖДЕНИЕ

Так называемые общие метанефрины состоят из связанной и свободной фракций. Свободные метанефрины под действием фермента сульфотрансферазы, представленного преимущественно в желудочно-кишечном тракте, превращаются в сульфат-конъюгированные (связанные) производные [5]. Учитывая, что источником конъюгированных метанефринов являются те же

Таблица 2. Оценка наличия корреляции между размером опухоли и степенью повышения уровня метанефринов, измеренного различными методами

Анализ на определение уровня метанефринов	Свободные метанефрины плазмы	Свободные метанефрины мочи	Общие фракционированные метанефрины мочи	Общие нефракционированные метанефрины мочи
Результаты оценки коэффициента корреляции	К. Спирмена 0,395 (p=0,001, N — 70)	К. Спирмена 0,533 (p=0,000005, N — 67)	К. Спирмена 0,315 (p=0,000259, N — 130)	К. Спирмена 0,227 (p=0,018, N — 108)

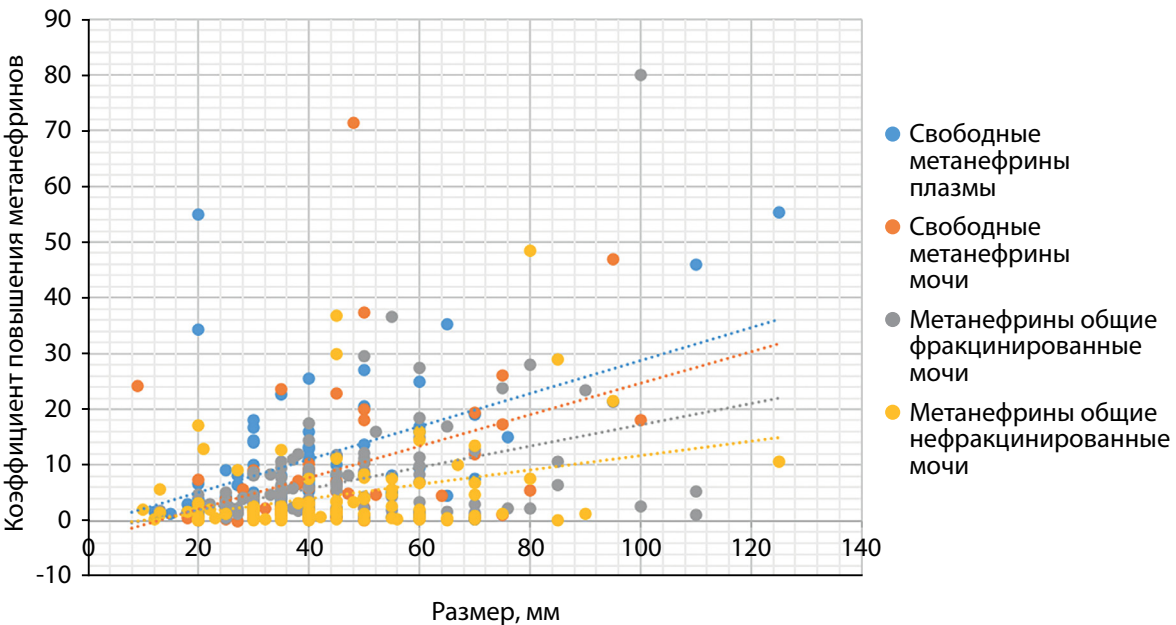


Рисунок 1. Корреляция между размером феохромоцитомы и степенью повышения уровня метанефринов.

*При оценке анализов на фракционированные метанефрины коэффициент рассчитывался по повышенному метаболиту, т.е. при нормальном уровне норметанефина и повышенном уровне метанефина учитывалась кратность повышения последнего.

свободные метанефрины, можно предположить, что тесты на определение свободных или общих метанефринов должны обладать сходными показателями чувствительности и специфичности. Однако норадреналин, продуцируемый в гастроинтестинальном тракте, оказывает большее влияние на развитие именно связанной фракции норметанефрина, и это влияние может быть переменным. Кроме того, связанная и свободная фракции имеют разные периоды полувыведения. Свободные метанефрины быстро исключаются из циркуляции, метаболизируясь с помощью моноаминоксидазы или сульфотрансферазы или, не метаболизируясь, в небольших количествах выводятся с мочой. В то время как конъюгированные производные дольше сохраняются в кровотоке и почти полностью выводятся почками, в связи с чем их концентрация может резко увеличиваться при нарушениях почечной функции, а концентрация свободных метанефринов меньше подвержена данному влиянию [9, 10].

Существующими клиническими рекомендациями для первичной лабораторной диагностики феохромоцитом рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи [11, 12]. Оценке эффективности различных анализов на измерение уровня метанефринов плазмы и суточной мочи посвящено немало научных исследований [7, 13, 14, 15]. Результаты их, однако, не всегда совпадают [14]. Lenders J.W.M. и соавт. в статье 1995 г. описывают результаты исследований, согласно которым измерение содержания метанефринов плазмы крови показало большую чувствительность, чем измерение метанефринов мочи или катехоламинов плазмы [4]. Eisenhofer G. и соавт. (2018 г.) в своем исследовании на 2056 пациентах установили более высокую чувствительность тестов на определение свободных метанефринов в плазме по сравнению с определением как свободных, так и общих метанефринов мочи, особенно в группе пациентов с высокой предположительной вероятностью феохромоцитомы. Специфичность тестов на определение свободных метанефринов плазмы и свободных метанефринов мочи значимо не отличалась и была выше специфичности теста на определение общих (деконъюгированных) метанефринов мочи [15]. В статье по консенсусу рабочей группы по эндокринной гипертензии Европейского общества гипертоников, в авторах которой числятся оба исследователя, рекомендованными тестами первой линии называют исследования свободных метанефринов плазмы или мочи со схожей чувствительностью и специфичностью [1].

В целом, именно свободные метанефрины плазмы в большинстве случаев называют наиболее эффективным методом. Что подтверждалось и в нашем исследовании наиболее высокой чувствительностью метода, особенно при феохромоцитомах небольших размеров, а именно чувствительность и как следствие — высокая отрицательная прогностическая ценность является наиболее важной характеристикой теста для первичной диагностики [16]. Специфичность при исследовании свободных метанефринов плазмы крови была не самой высокой, однако она составляла приемлемые 90,3%, а при двукратном повышении доходила до 98%. Нефракционированные метанефрины мочи показали наилучший результат по чувствительности в диагностике феохромоцитом, но в тоже время обладали наибольшей

специфичностью. В исследовании Lenders J.W.M. и соавт. (2002 г.) нефракционированные метанефрины мочи также обладали наибольшей специфичностью среди других тестов на определение данного метаболита катехоламинов. Этот метод, помимо низкой чувствительности, еще и не дает полезной в клинической практике информации о том, какой именно катехоламин повышен, в связи с чем, несмотря на высокую специфичность, является наименее предпочтительным тестом для первичной диагностики катехоламин-синтезирующих опухолей. Исследование фракционированных метанефринов мочи обладало хорошей чувствительностью и специфичностью и также является хорошим вариантом тестирования больных для диагностики гиперпродукции катехоламинов. Анализ суточной мочи на содержание свободных метанефринов неожиданно показал низкую эффективность в нашем исследовании, что не соответствует работам других авторов. Так, Lenders J.W.M. и соавт. (2017 г.) в своем исследовании описывают чувствительность и специфичность для свободных метанефринов мочи, скорректированных по креатинину в 97,2 и 98,1% соответственно [4]. Трудно судить, с чем может быть связана низкая эффективность этого анализа в нашем исследовании, однако следует отметить, что не было контроля по уровню креатинина, а также в обследованной группе пациентов данный анализ выполнялся существенно реже других (всего 178 пациентов), и, возможно, для получения более точных результатов требуется большее число случаев.

Для оценки вероятности наличия феохромоцитомы, помимо факта превышения верхнего порога нормальных значений, часто оценивается кратность его превышения [5, 17, 18]. Мы оценили показатели чувствительности и специфичности тестов при наличии более чем 2-кратного повышения уровня, что привело к ожидаемому снижению чувствительности и повышению специфичности результатов тестов. Наиболее заметным было увеличение специфичности с 90 до 98% для свободных метанефринов плазмы крови, что подтверждает важность учета степени повышения уровня метанефринов в клинической практике.

Обнаруженная корреляция между уровнем повышения метанефринов и размерами феохромоцитомы также подтверждается другими исследованиями [19, 20]. Несмотря на статистически значимую корреляцию для всех видов анализов сила связи была умеренной или слабой. Это связано с тем, что размер опухоли не единственный фактор, влияющий на ее гормональную активность. Так, некрозы и кистозная дегенерация (нередко встречающиеся у крупных феохромоцитом), а также различия в гормональном метаболизме могут оказывать существенное влияние на уровень метанефринов, продуцируемый опухолью [20]. Изучение выраженности влияния данных факторов может быть направлением дальнейших исследований в данном вопросе.

На эффективность методов также существенное влияние может оказывать правильность сбора анализов. Для плазмы крови важным условием является забор крови в положении лежа после 30-минутного горизонтального положения, а при исследовании суточной мочи рекомендовано определение креатинина мочи для подтверждения полноты суточного сбора [11]. Отсутствие данных о качестве сбора анализов является значимым ограничением

в интерпретации результатов данного исследования. Наиболее перспективным направлением дальнейшего развития данного исследования будет изучение большего числа случаев с учетом данных о качестве сбора анализов.

У пациентов с феохромоцитомой и повышенным уровнем дофамина в плазме крови или суточной моче каких-либо закономерностей по характеру течения артериальной гипертензии, размерам опухоли и степени повышения метанефринов выявлено не было. У двух из них было установлено наличие наследственных синдромов: нейрофиброматоза 1 типа и синдрома множественной эндокринной неоплазии 2а типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее чувствительным методом диагностики феохромоцитомой является исследование свободных метанефринов плазмы крови. Он демонстрирует высокую чувствительность даже при опухолях небольших размеров, а при значении, более чем в 2 раза превышающем верхнюю границу нормы, обладает и высокой специфичностью. Анализ на фракционированные общие метанефрины суточной мочи является немного менее чувствительным и более специфичным методом и также может эффективно применяться для первичной диагностики

феохромоцитомой. Между уровнем метанефринов, определенным любым из исследованных способов, и размерами феохромоцитомой имеется статистически значимая положительная корреляционная связь.

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. Реброва Д.В., Краснов Л.М., Слепцов И.В. — идея и дизайн исследования; Федоров Е.А., Чинчук И.К., Черников Р.А. — предоставление материалов исследования; Реброва Д.В., Шихмагомедов Ш.Ш., Згода Е.А. — сбор данных, формирование выборки пациентов; Шихмагомедов Ш.Ш., Реброва Д.В. — формирование и ведение базы данных; Шихмагомедов Ш.Ш., Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Слепцов И.В. — анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Реброва Д.В., Русаков В.Ф., Краснов Л.М. — финальный анализ, редактирование текста рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lenders JW, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2020;38(8):1443. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002438>.
- Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and paraganglioma. Endotext [Internet]; 2018. [cited 2023 Feb 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481899/>
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn IARC Press. 2017
- Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Annals of internal medicine*. 1995;123(2):101-109. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00004>
- Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):581-594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4181-2>
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005;366(9486):665-675. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5)
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological reviews*. 2004;56(3):331-349. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>
- Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):2175-2185. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4870>
- Eisenhofer G. Free or total metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma: what is the difference? *Clinical Chemistry*. 2001;47(6):988-989. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.6.988>
- Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, et al. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2001;2(2):297-311. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1011572617314>
- Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 15-33. [Melnichenko GA, Troshina EA, Beltsevich DG. Russian Association of Endocrinologist clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915-1942. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;287(11):1427-1434. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>
- Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1073(1):332-347. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1353.038>
- Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated O-methylated catecholamine metabolites. *Clinical chemistry*. 2018;64(11):1646-1656. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.291369>
- Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(2):101346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101346>
- Молашенко Н.В. и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №4. — С. 39-44. [Molashenko NV, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Diagnosis and differential diagnosis of adrenal incidentalomas. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):39-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET20164339-44>
- Lenders JW, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinology and Metabolism*. 2017;32(2):152-161. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.152>
- Raber W, Raffesberg W, Bischof M, et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(19):2957-2963. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.19.2957>
- Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;209(6):727-732. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022>

Рукопись получена: 31.05.2023. Одобрена к публикации: 16.10.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шихмагомедов Ш.Ш., Реброва Д.В., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Чинчук И.К., Черников Р.А., Русаков В.Ф., Слепцов И.В., Згода Е.А. Сравнение эффективности различных методов определения уровня метанефринов в диагностике феохромоцитом // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 46-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13309>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shikmagomedov SS, Rebrova DV, Krasnov LM, Fedorov EA, Chinchuk IK, Chernikov RA, Rusakov VF, Slepstov IV, Zgoda EA. Comparison of the effectiveness of various methods for determining the level of metanephries in the diagnosis of pheochromocytomas. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):46-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13309>

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ 1 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С КРАТКИМ ОБЗОРОМ ЛИТЕРАТУРЫ



© А.Ю. Луговская¹, Т.А. Бритвин¹, Л.Е. Гуревич¹, И.С. Рог², Л.Н. Нефедова², И.А. Иловайская¹

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

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Представлено описание клинического случая нейрофиброматоза 1 типа (НФ-1) в сочетании с феохромоцитомой (ФХЦ) у мужчины моложе 40 лет без семейного анамнеза заболевания. Диагноз НФ-1 был установлен на основании 4 признаков заболевания (кожные изменения цвета «кофе с молоком», сколиоз, множественные нейрофибромы, узелки Лиша). Диагноз ФХЦ был установлен по данным значительного повышения уровня свободных метанефринов и норметанефринов суточной мочи, злокачественного КТ-фенотип опухоли правого надпочечника и подтвержден при патоморфологическом исследовании. В ходе генетического анализа была обнаружена новая мутация в одном из аллелей гена *NF1* — делеция фрагмента гена размером 566 п.н., включающего 19 экзон размером 73 п.н. Мутация приводит к сплайсингу 18 и 20 экзонов, сдвигу рамки считывания и обрыву синтеза белка. Проведено также исследование уровня транскрипции генов *RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *BRAF*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *KRAS*, *MAPK*, ассоциированных с феохромоцитомой; обнаружено статистически значимое снижение уровня транскрипции генов *KRAS* и *BRAF* и статистически значимое повышение уровня транскрипции гена *TMEM127* в сравнении с контрольными образцами, что дает возможность отнести феохромоцитому в данном случае ко 2-му кластеру генетических аномалий при парагангиомах. Данный случай свидетельствует о необходимости своевременного распознавания НФ-1 для выработки тактики дальнейшего наблюдения за пациентом и демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению ассоциированных с НФ-1 катехоламин-секретирующих опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейрофиброматоз 1 типа; феохромоцитома; парагангиома; артериальная гипертензия; генетика; иммуногистохимическое исследование.

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 ASSOCIATED WITH PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORT WITH A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

© Anna Y. Lugovskaya¹, Timur A. Britvin¹, Larisa E. Gurevich¹, Irina S. Rog², Lidia N. Nefedova², Irena A. Ilovayskaya¹

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

We presented the clinical case of neurofibromatosis type 1 (NF-1) associated with pheochromocytoma (PHEO) in a man under 40 years old without family history. The diagnosis of NF-1 was established based on 4 signs of the disease (multiple café au lait macules, scoliotic changes in posture, the presence of multiple neurofibromas, Lisch nodules). The diagnosis of PHEO was determined by a significant increase of free metanephrin/normetanephrin levels in daily urine, a malignant CT phenotype of the right adrenal tumor, and confirmed by pathomorphological study. Genetic tests revealed a new mutation in one of the alleles of *NF1* gene, a deletion of a 566 bp gene fragment, including exon 19 with a size of 73 bp. This mutation leads to splicing of exons 18 and 20, frameshift, and termination of protein synthesis. A study of the level of transcription of the genes associated with PHEO (*RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *BRAF*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *KRAS*, *MAPK*) was conducted, a statistically significant decrease in the level of transcription of the *KRAS* and *BRAF* genes and increase in the level of transcription of the *TMEM127* gene in comparison with control samples have been detected. This case demonstrates the need for timely recognition of NF-1 for further appropriate patient's follow up and show the effectiveness of a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of NF-1-associated catecholamine-secreting tumors.

KEYWORDS: neurofibromatosis type 1; pheochromocytoma; paraganglioma; arterial hypertension; genetics; immunohistochemical study.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейрофиброматозы — группа наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Основным клиническим проявлением нейрофиброматоза является формирование

множественных нейрофибром — опухолей в тканях нейроэктодермального происхождения. Данная группа заболеваний включает 3 нозологии, имеющие различную генетическую природу: нейрофиброматоз I типа, нейрофиброматоз II типа и шванноматоз, которые различаются по спектру клинических проявлений,



возрасту манифестации, тяжести течения и прогнозу [1]. Нейрофиброматоз I типа связан с мутациями в гене *NF1* [2]. Нейрофиброматоз II типа связан с мутациями в гене *NF2*, кодирующем белок-супрессор опухоли мерлин, а шванноматоз — с мутациями в генах *SMARCB1* и *LZTR* [3, 4].

Нейрофиброматоз I типа (НФ-1) был впервые описан Фредериком фон Реклингхаузеном в 1882 г. в его статье «О множественных фибромах кожи и их связи с множественными невромами», поэтому также известен как болезнь фон Реклингхаузена [5]. Распространенность НФ-1 составляет 1:2500–1:4000 человек и не зависит от этнической и расовой принадлежности [6, 7]. К характерным клиническим проявлениям относят пигментные кожные пятна цвета «кофе с молоком», различные по размеру, и локализации нейрофибromы, дисплазию костной ткани, узелки Лиша на радужной оболочке глаза, глиому зрительного тракта, склонность к развитию новообразований любых тканей и органов (табл. 1) [8, 9]. Пациенты могут проявлять крайнюю вариабельность клинических признаков даже у лиц из одной семьи. У некоторых людей может наблюдаться сегментарный НФ-1, ограниченный одним сегментом тела, который возникает из-за соматической мутации в *NF1* в период внутриутробного развития [10]. Диагноз НФ-1 верифицируется при наличии двух клинических признаков и более у пациентов без семейного анамнеза или при наличии одного критерия у пациента с семейным анамнезом НФ-1 [8–11].

Ожидаемая продолжительность жизни снижается в среднем на 8–15 лет, при этом основной причиной смерти в возрасте до 30 лет являются злокачественные новообразования нервной ткани [2, 7, 12]. Неоплазии различной локализации, которые могут встречаться у пациентов с НФ-1, включают гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли и опухоли различных эндокринных органов, в том числе катехоламин-секрети-

рующие опухоли (феохромоцитомы/параганглиомы — ФХЦ/ПГ) [8, 13–16].

По данным литературы, распространенность ФХЦ/ПГ при НФ-1 значительно варьирует от 0,1 до 14,6% [8, 17–19]. В исследовании Gruber L.M. et al. (2017 г.) проводился анализ данных литературы с 1972 до 2012 гг., согласно которому частота ФХЦ/ПГ при НФ-1 составляла от 0,11 до 1,6% [20]. Авторы провели собственное исследование, и среди общей когорты из 1415 пациентов с НФ-1, обратившихся в Mayo Clinic (США) с 1959 по 2015 гг., верифицировали 41 случай ФХЦ/ПГ, что составило 2,9%. Однако при активном тестировании подгруппы из 351 пациента было выявлено 23 случая ФХЦ/ПГ, что составляет уже 6,6% [20]. Эти данные сравнимы с результатами другого проспективного исследования Kérénekian L. et al. (2016 г.), в ходе которого исключение ФХЦ/ПГ проводилось всем 156 пациентам с верифицированным диагнозом НФ-1, и частота выявления ФХЦ составила 7,7% (12 случаев из 156 пациентов) [17]. В другом проспективном исследовании, проведенном Zinnamosca L. et al. (2010 г.), распространенность ФХЦ/ПГ была еще выше и составила 14,6% (7 случаев из 48 пациентов) [18]. Таким образом, частота выявления ФХЦ/ПГ при НФ-1 зависит от типа исследований, и в проспективных исследованиях с активным скринингом катехоламин-секретирующих опухолей составляет 6,6–14,6%, что в 2–3 раза выше по сравнению с ретроспективными.

Наиболее часто (84% случаев) у пациентов с НФ-1 встречались односторонние параганглиомы надпочечниковой локализации (феохромоцитомы), двусторонние и вненадпочечниковые параганглиомы наблюдались гораздо реже (менее 10% случаев); метастатические ФХЦ при этом синдроме встречались в 11,5% [10, 21, 22].

Возраст пациентов с НФ-1 на момент выявления ФХЦ/ПГ существенно варьирует — от 1,5 до 74 лет, однако медиана составляет 41–42 года [19, 20]. ФХЦ/ПГ

Таблица 1. Диагностические критерии нейрофиброматоза-1 (НФ-1)

А. Без семейного анамнеза: необходимо наличие не менее двух критериев
6 и более пятен на коже цвета «кофе с молоком» (0,5 см у детей или 1,5 см у взрослых)*
2 и более кожных/внутрикожных НФ или одна плексиформная НФ*
Гиперпигментация в подмышечной и паховой областях*
Глиома зрительного нерва (хиазмы зрительного тракта)*
2 и более узелков Лиша (пигментированные гамартомы радужной оболочки глаза)*
Выраженные костные аномалии в виде дисплазии основной кости, истончения кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без такового*
Гетерозиготный патогенный вариант в гене <i>NF1</i> **
В. При наличии семейного анамнеза: достаточно 1 критерия

* Критерии консенсуса NIH (1987 г.)

** Критерии Legius (2021 г.)

NIH — National Institutes of Health; НФ — нейрофибромы; НФ-1 — нейрофиброматоз 1 типа.

может иметь весьма различные клинические проявления, основным из которых является артериальная гипертензия [23]. Однако далеко не у всех пациентов с НФ-1 отмечается повышение артериального давления. По данным крупного ретроспективного когортного исследования Gruber L.M. et al., АГ была верифицирована всего у 16 из 41 (39%) пациента с ФХЦ при НФ-1 [20], что может свидетельствовать о необходимости исключения ФХЦ при НФ-1 вне зависимости от повышенного АД [24].

Помимо процитированных немногочисленных когортных исследований пациентов с НФ-1 и ФХЦ/ПГ [11, 17, 18, 20], в научной базе данных PubMed, начиная с 70-х гг., описано не более 80 клинических случаев. В национальной библиографической базе данных научного цитирования РИНЦ на данный момент представлено всего несколько случаев ФХЦ у пациента с НФ-1 [25–28]. Поэтому каждый новый пациент с НФ-1 и ФХЦ представляет как практический, так и научный интерес. Мы хотим продемонстрировать клинический случай НФ-1 в сочетании с ФХЦ у мужчины моложе 40 лет.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б. в возрасте 36 лет обратился к эндокринологу в клинко-диагностический центр ГБУЗ МО МОНИКИ со случайно выявленными образованиями в обоих надпочечниках по данным УЗИ органов брюшной полости. Предъявлял жалобы на периодическое повышение артериального давления (АД) до 200/120 мм рт.ст., сопровождавшееся головными болями и учащенным сердцебиением.

Из анамнеза известно, что повышение АД пациент отмечал в течение 10 лет. Наблюдался у терапевта по месту жительства, однако антигипертензивную терапию регулярно не получал. На момент обращения симптоматически принимал каптоприл 50 мг.

При физикальном обследовании выявлены множественные пигментные пятна цвета «кофе с молоком» на коже туловища и конечностей, нейрофибромы размерами от 1,5 до 10 см различной локализации (рис. 1 а–d) и изменение осанки по типу сколиоза. Рост — 172 см,

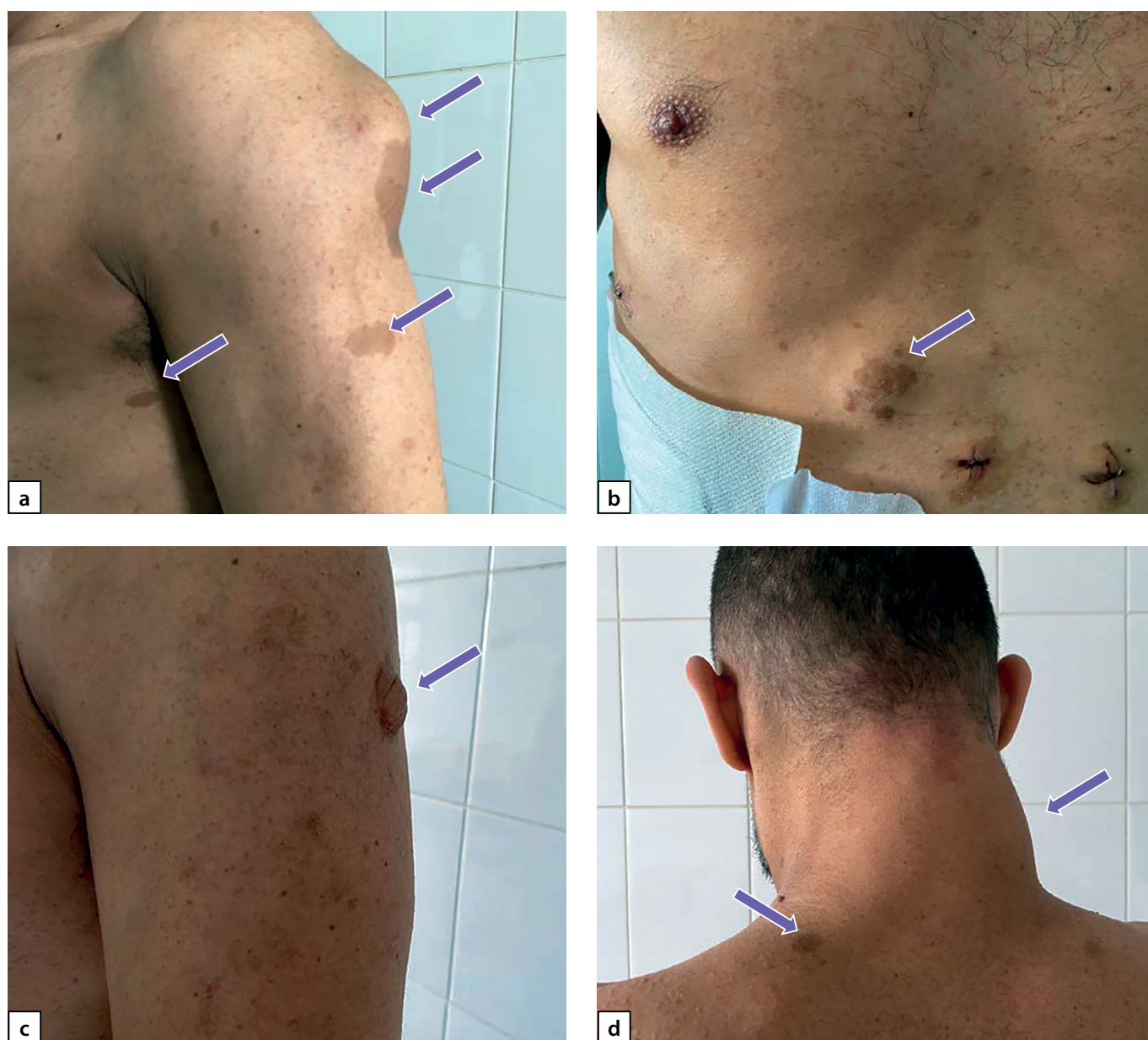


Рисунок 1. а) нейрофиброма плеча, множественные кофейные пятна; б) нейрофиброма с кофейным пятном в области живота; в) нейрофиброма плеча; д) нейрофиброма шеи, кофейные пятна.

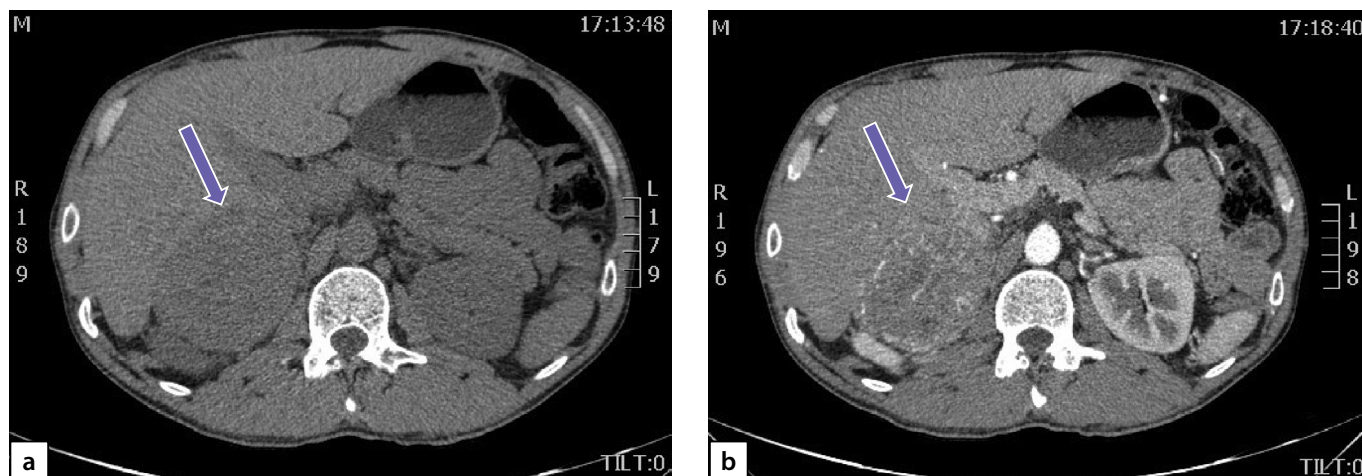


Рисунок 2. Феохромоцитома правого надпочечника:
а) нативная фаза; б) после введения контрастного препарата.

вес — 73 кг, ИМТ — 24,7 кг/м². Частота сердечных сокращений (ЧСС) соответствовала пульсу и составляла 78 уд. в мин., АД в среднем составляло 160 и 100 мм рт.ст.

При детальном расспросе выяснилось, что с раннего детства у пациента отмечалось наличие на коже пятен цвета «кофе с молоком» и нарушение осанки по типу сколиоза. В возрасте 13 лет начали появляться плотные безболезненные выпячивания по всей поверхности тела, одно из которых постепенно увеличилось до 14 см (в области правого плеча). В возрасте 26 лет была проведена операция по удалению данного образования, по данным гистологического исследования была верифицирована нейрофиброма. Однако на дополнительное обследование пациент направлен не был.

Кроме того, у 10-летней дочери пациента также имеются пятна кофейного цвета на поверхности тела. У пациента также есть два родных брата, у которых нет никаких визуальных проявлений нейрофиброматоза.

Данные обследования. В представленных лабораторных анализах (клинический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма) показатели были в пределах референсных значений.

По данным биохимического анализа крови, было выявлено повышение глюкозы крови натощак до 6,5 ммоль/л.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастным усилением: в правом надпочечнике, занимая все его пространство, определяется объемное образование с четкими контурами, размерами 80x75x85 мм, плотностью в артериальную фазу 66 HU, в венозную фазу 69 HU, в паренхиматозную фазу 62 HU, в отсроченную до 51 HU (рис. 2 а, б). Кроме того, в забрюшинном пространстве, слева, с деформацией левой почки на уровне средней трети, определяется объемное образование размерами 49x37x47 мм, преимущественно мягкотканой плотности 31 HU, неоднородной структуры, с наличием участков пониженной плотности. Накопление контрастного вещества в артериальную фазу 86 HU, в венозную фазу 112 HU, в паренхиматозную фазу 85 HU, в отсроченную до 62 HU (рис. 3 а, б).

Учитывая молодой возраст пациента, злокачественный КТ-фенотип выявленных образований и наличие артериальной гипертензии, у пациента были все основания для исключения ФХЦ.

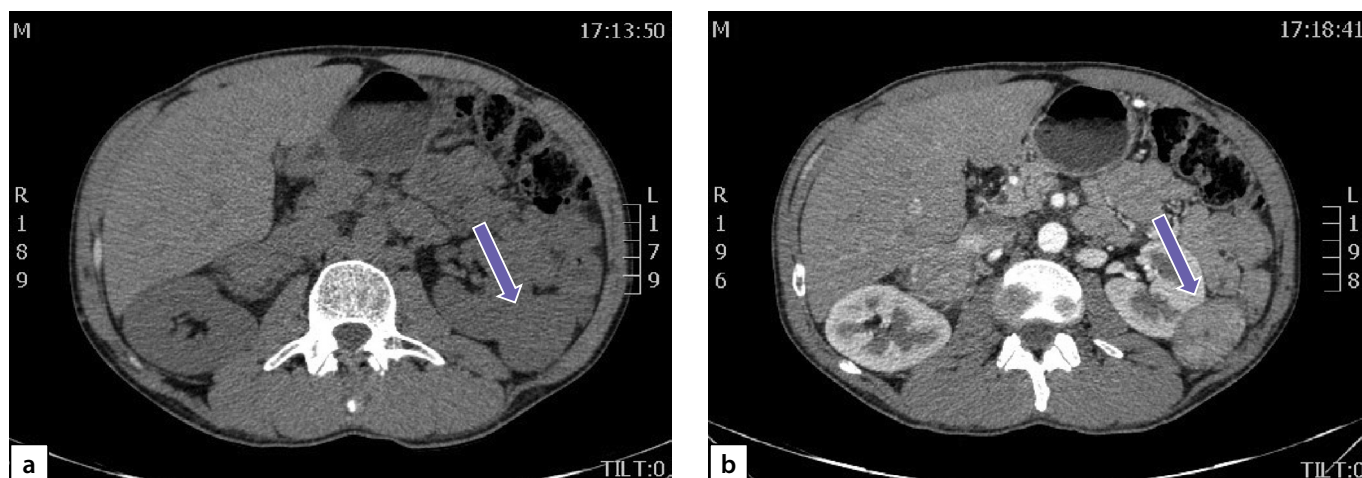


Рисунок 3. Образование забрюшинного пространства слева:
а) нативная фаза; б) после введения контрастного препарата.

Таблица 2. Лабораторные исследования

Показатели	До лечения	Референсные значения
Метанефрины суточной мочи, мкг/сут	3105	2,9–52,9
Норметанефрины суточной мочи, мкг/сут	3723	5,7–67,7
Кортизол сут. мочи, нмоль/л	390	101,2–535,7
Альдостерон крови, пг/мл	234	25,2–392
Ренин крови, мкМЕд/мл	43,5	4,4–46,1

По данным гормонального обследования (табл. 2) выявлено значительное повышение метанефринов и норметанефринов суточной мочи.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы выполнены ЭКГ, суточный мониторинг АД и эхокардиография. Отмечена синусовая тахикардия до 83 в мин., подтверждена стойкая систоло-диастолическая артериальная гипертензия (АГ) со средними значениями систолического АД 153 мм рт.ст. и диастолического АД 103 мм рт.ст. в дневное время и систолического АД 154 мм рт.ст. и диастолического АД 100 мм рт.ст. в ночное время, также выявлена умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка.

По результатам биомикроскопии обоих глаз, выявлены множественные глыбки пигмента (узелки Лиша) по всей поверхности радужки (рис. 4).

Таким образом, по данным осмотра, у пациента было отмечено 4 клинических признака НФ-1. Также в ходе лабораторно-инструментального обследования подтверждено наличие катехоламин-продуцирующей опухоли.

Клинический диагноз: нейрофиброматоз 1 типа. Феохромоцитома правого надпочечника $pT_2N_0M_0$. Образование забрюшинного пространства слева.

Опухоль правого надпочечника имела большие размеры и более высокие плотностные характеристики по данным МСКТ, поэтому **первым этапом хирургического лечения** было решено провести удаление правого надпочечника с опухолью. После предоперационной подготовки доксазолином в суточной дозе 4 мг и биспрололом 5 мг пациенту была выполнена лапароскопическая адреналэктомия с опухолью справа.

По данным гистологического исследования: опухоль правого надпочечника солидного строения из полиморфных, преимущественно из светлых клеток с онкоцитарной морфологией с широкой эозинофильной гранулированной цитоплазмой, умеренным ядерным полиморфизмом (рис. 5 а, b). Митозы, некрозы, инвазия сосудов не обнаружены. Для уточнения гистогенеза опухоли и ее клинического прогноза было выполнено ИГХ-исследование: клетки опухоли интенсивно диффузно экспрессировали синаптофизин и хромогранин А (рис. 5 с). Экспрессия протеина S-100 была неравномерной и выявлялась очагово в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток и только в единичных сустантекулярных (поддерживающих) клетках (рис. 5 d, e). Экспрессия виментина также была очаговой, неравномерной, индекс пролиферации Ki-67 был в пределах 1,5% (рис. 5 f). Заключительный па-



Рисунок 4. Множественные узелки Лиша на роговице глаза.

томорфологический диагноз: «Феохромоцитома правого надпочечника, онкоцитарный вариант».

Через 6 месяцев после хирургического лечения отмечена нормализация АД без антигипертензивных препаратов. Уровни производных катехоламинов в суточной моче существенно снизились, однако полностью не нормализовались: метанефрины — 115 мкг/сут (2,9–52), норметанефрины — 208 мкг/сут (5,7–67). По данным МСКТ

брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастным усилением, в забрюшинном пространстве слева визуализируется объемное образование размерами 52х38х49 мм (ранее 49х37х47мм), преимущественно мягкой тканой плотности (31 HU), неоднородной структуры, с наличием участков пониженной плотности, которое деформирует левую почку на уровне средней трети; накопление контрастного препарата в артериальную фазу

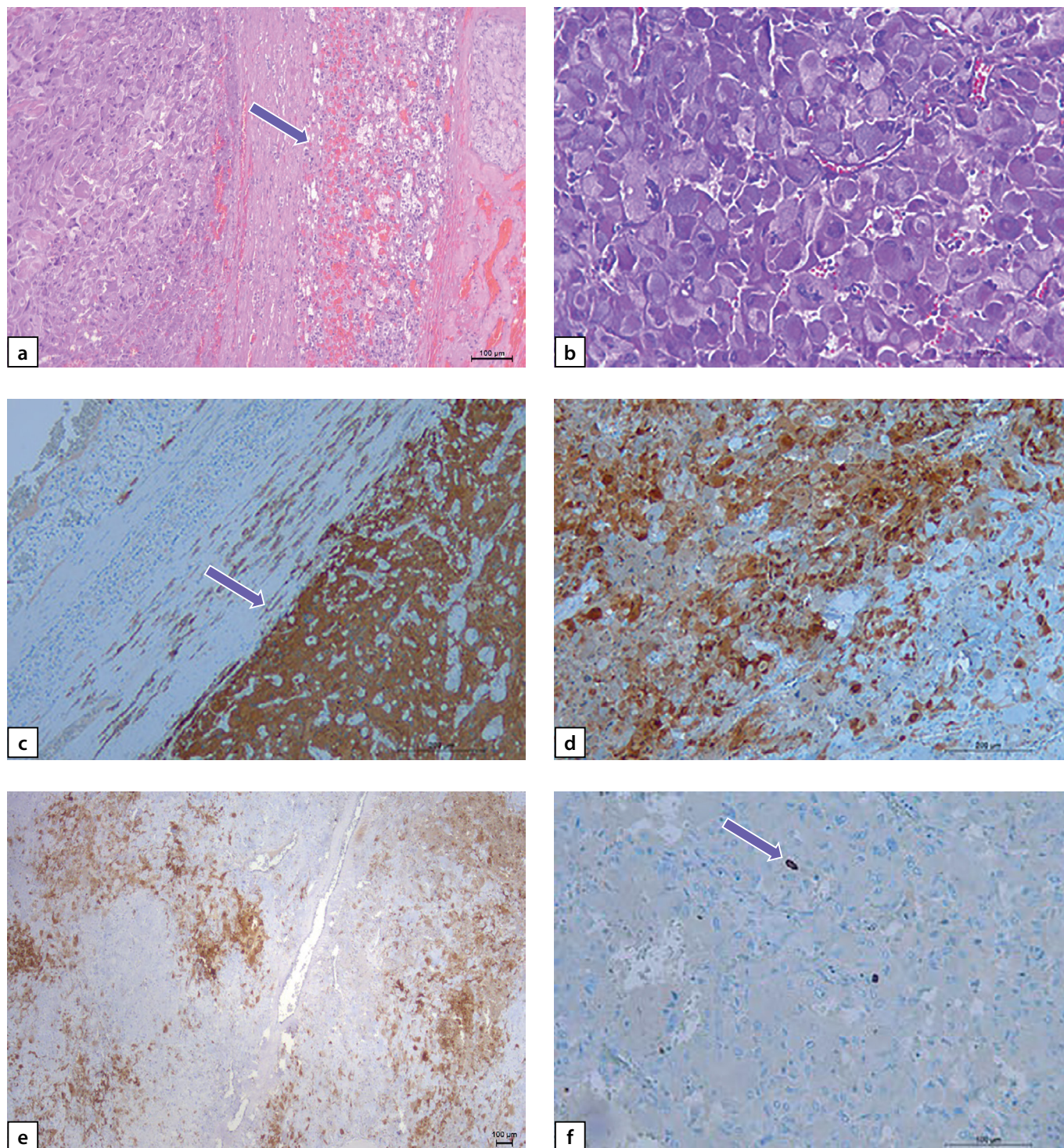


Рисунок 5 а–f. Феохромоцитома правого надпочечника.

а) опухоль от окружающей коры надпочечника (показано стрелкой) отделена широкой капсулой; **б)** онкоцитарная морфология опухоли: клетки со бильно гранулированной эозинофильной цитоплазмой; **с)** экспрессия синптофизина в клетках опухоли (показано стрелкой); **д, е)** неравномерная экспрессия протеина S100 в опухоли, преимущественно в цитоплазме и ядрах и только в отдельных вытянутых субантекулярных клетках; **ф)** единичные пролиферирующие клетки опухоли с ядрами, мечеными Ki-67 (показано стрелкой); **а, б** — окраска гематоксилином и эозином; **с–ф:** иммуногистохимическая реакция. Увеличение: **а, с, е** — $\times 125$; **б** — $\times 400$; **е, ф** — $\times 250$.

86 HU, в венозную фазу 112 HU, в паренхиматозную фазу 85 HU, в отсроченную до 62 HU (рис. 6).

Следующим этапом лечения выполнено лапароскопическое удаление опухоли забрюшинного пространства слева (макропрепарат представлен на рис. 7). При гистологическом исследовании ограниченная четкой капсулой, на большом протяжении образованная переплетающимися пучками и закручивающимися в виде

клубков веретеновидными клетками (рис. 8 а, b). При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессировали виментин, неравномерно и очагово — протеин S100 и нейрофиламенты и не экспрессировали NSE и хромогранин А. Морфологически была верифицирована нейрофиброма забрюшинного пространства.

Пациенту проведен молекулярно-генетический анализ: выполнено секвенирование экзонов гена *NF1*

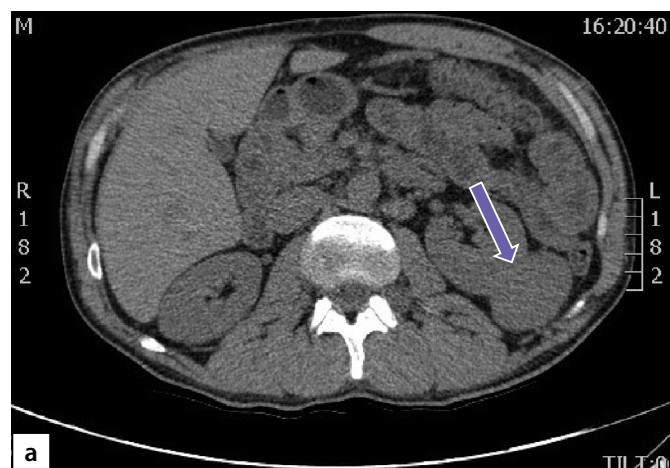


Рисунок 6. Образование забрюшинного пространства слева: а) нативная фаза; б) после введения контрастного препарата.

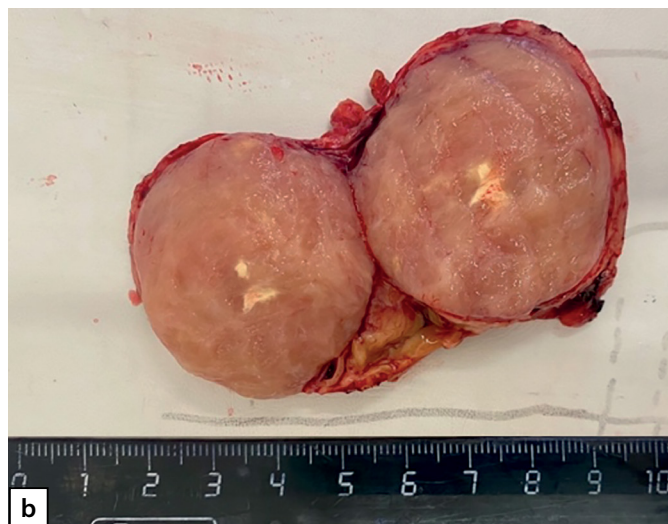
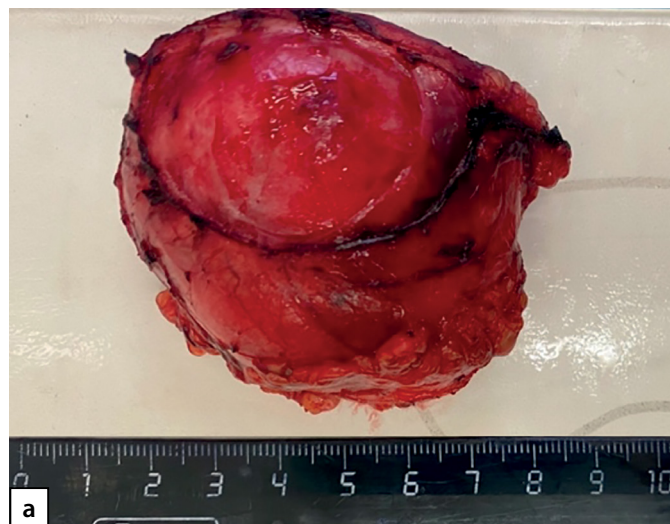


Рисунок 7 а–b. Опухоль забрюшинного пространства. Макропрепарат. б. Образование в разрезе.

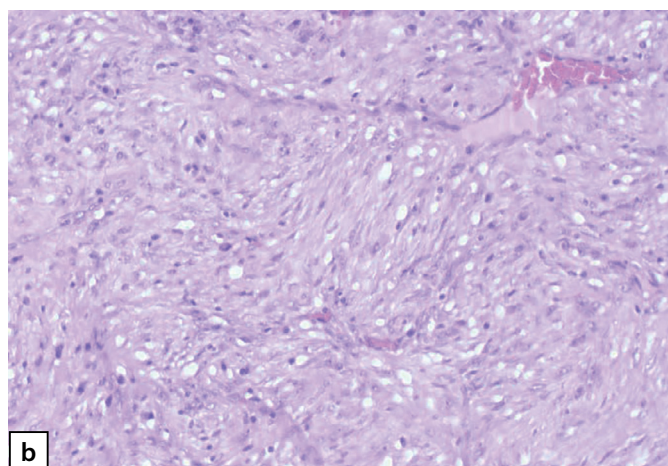
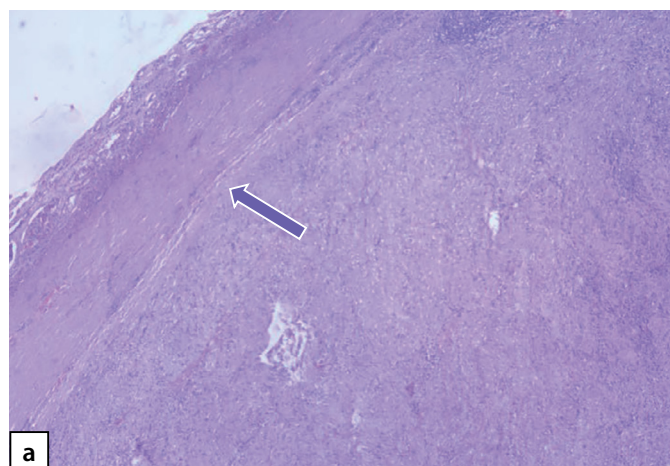


Рисунок 8 а–b. Нейрофиброма забрюшинного пространства слева.

а) опухоль отделена от брюшной стенки (показано стрелкой); б) переплетающиеся пучки и клубки из веретеновидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: а — $\times 40$.

по Сэнгеру, которое обнаружило не описанную ранее в базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) делецию в позиции гена с 133703 п. н. по 134267 п. н. (GeneBank ID AY796305). Данный участок гена содержит 19 экзон размером 73 п. н., выпадение которого должно приводить к сдвигу рамки считывания и обрыву синтеза белка. Сдвиг рамки считывания был подтвержден при анализе транскрипта методом обратной транскрипции

на мРНК пациента и ПЦР с паймерами, фланкирующими 18 и 20 экзоны. Сдвиг рамки считывания приводит к «выключению» функциональной активности всех основных доменов белка. На рис. 9 представлена схема строения гена с указанием позиции делеции.

Для оценки экспрессии генов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ и сигнальными путями, в которых задействован нейрофибромин (рис. 10), было произведено

Анализ данных секвенирования

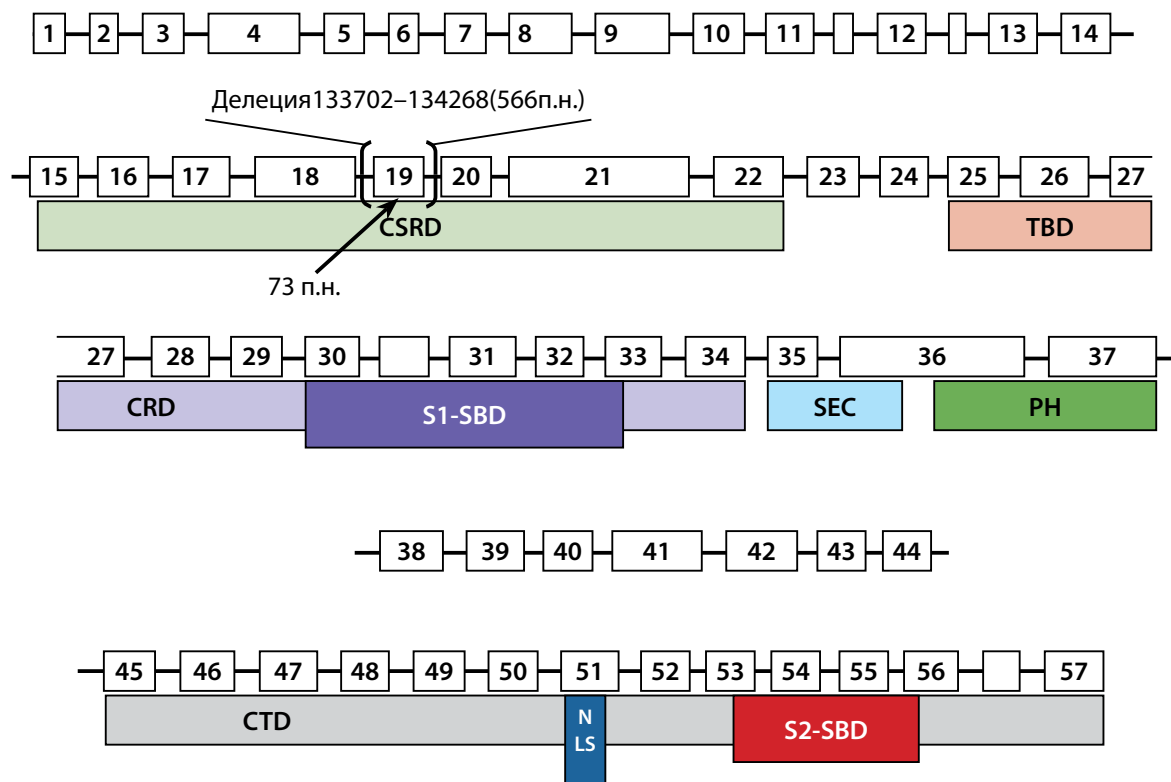


Рисунок 9. Схема строения гена NF1.

Пронумерованными прямоугольниками показаны экзоны гена. Под ними обозначены домены белка. Показана позиция делеции фрагмента гена размером 566 п.н. и экзона 19 размером 73 п.н.

Исследование экспрессии генов кластера 2 феохромоцитомы

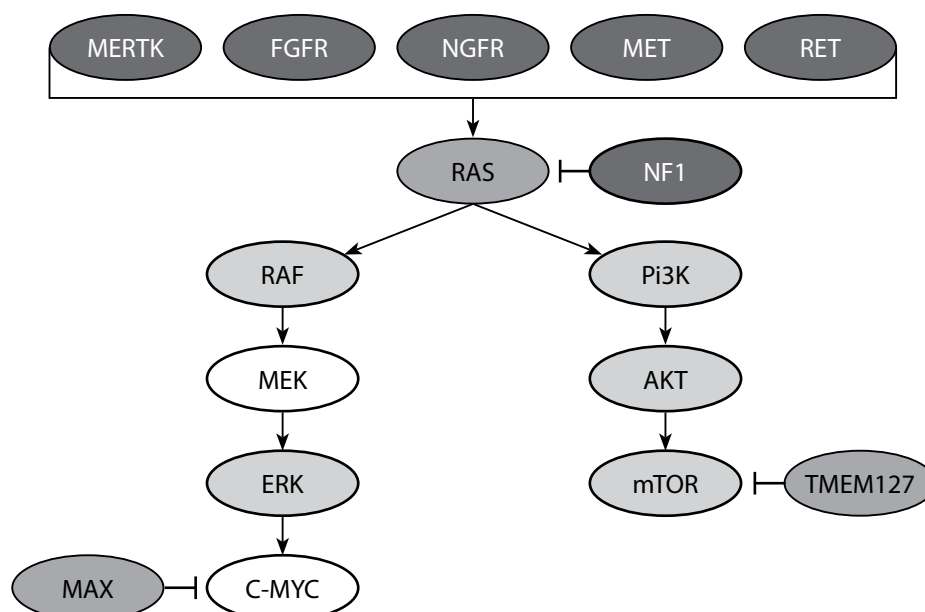


Рисунок 10. Кластер генов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ и NF-1, экспрессия которых была исследована у пациента с НФ-1.

Обозначения: ↓ — активация гена, ⊥ — ингибирование гена.

исследование уровня транскрипции генов *RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *BRAF*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *KRAS*, *MAPK*.

Для изучения уровня экспрессии генов были поставлены полимеразные цепные реакции на матрице кДНК пациента и контролей методом ПЦР в реальном времени (рис. 11). Измеряли относительный уровень транскрипции генов путем нормирования уровня транскрипции ис-

следуемых генов на уровни транскрипции референсных генов (*Agtr1*, *ACTB*) при помощи метода ΔCt . Выборки состояли из 5 образцов для каждого гена. Для определения статистической значимости различий переменных двух независимых групп использовали U-тест Манна-Уитни.

Так как нейрофибромин является ингибитором сигнального пути RAS, который активирует каскады *RAF/MEK/ERK* и *mTOR*, мы ожидали увидеть увеличение

Исследование экспрессии генов кластера 2 феохромоцитомы

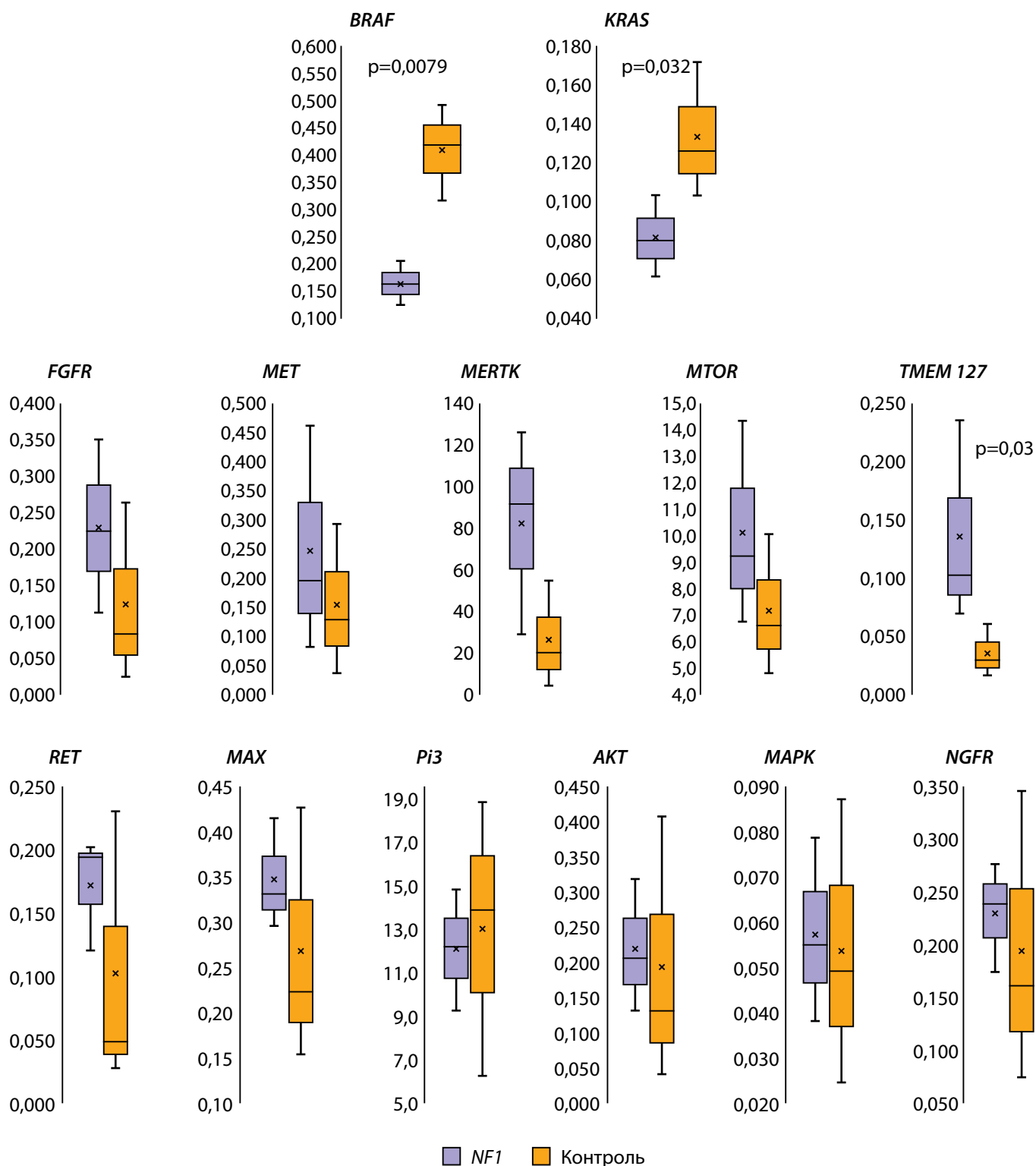


Рисунок 11. Уровень транскрипции генов *RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *BRAF*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *KRAS*, *MAPK* у пациента с НФ-1 в сравнении с контролем. По оси ординат — уровень относительной транскрипции генов.

Обозначения: *NF1* — пациент с НФ-1.

уровня транскрипции генов-участников данных сигнальных путей: *RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *MAPK*, *BRAF* и *KRAS* у пациента с НФ-1. Данная тенденция подтвердилась для генов *RET*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR*, *MET*, *MERTK*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *MAPK*, но статистический анализ не подтвердил достоверность различий для большинства генов. Статистически значимым оказалось снижение уровня транскрипции генов *BRAF* и *KRAS* и увеличение уровня транскрипции гена *TMEM127*.

Таким образом, для подтверждения и интерпретации данного результата необходимо проведение дальнейшего исследования с расширенной выборкой пациентов и контрольной группой.

В течение последующих двух лет, при динамическом наблюдении, пациент жалоб не предъявлял, при измерении АД повышения не фиксировалось (без антигипертензивной терапии). По результатам лабораторных и инструментальных исследований данных за наличие рецидива ФХЦ не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае у пациента с подросткового возраста имелись фенотипические признаки НФ-1: по данным осмотра, у пациента сразу было отмечено наличие 3 классических признаков НФ-1 (множественные пигментные пятна цвета «кофе с молоком», сколиотическое изменение осанки, наличие множественных нейрофибром), что уже позволяет поставить диагноз «НФ» [11, 17, 29]. Результаты проведенной биомикроскопии обоих глаз дополнили диагноз НФ-1. Однако на разных этапах наблюдения за пациентом на эти признаки не было обращено должного внимания.

В существующих клинических рекомендациях по диагностике и лечению НФ-1 нет указания о необходимости проведении рутинного скрининга на ФХЦ/ПГ при НФ-1 [11]. Тем не менее необходимо отметить, что клинические рекомендации датированы 2007 г., в то время как более поздние исследования, показавшие высокую частоту ФХЦ/ПГ при НФ-1, были проведены позже. По мнению Kérénékian L. et al., скрининг ФХЦ/ПГ рекомендовано проводить всем пациентам с НФ-1 старше 40 лет [17], в то время как Gruber L.M. et al. рекомендуют проведение биохимических тестов на выявление ФХЦ/ПГ у пациентов любого возраста в момент диагностики НФ-1 и затем каждые 3 года в течение всей жизни [17, 20]. В нашем случае у пациента с клиническими признаками НФ-1 повышение АД фиксировалось с 26 лет (т.е. моложе 40 лет). Однако поводом для исключения гиперкатехоламинемии стали случайно выявленные образования правого надпочечника и забрюшинного пространства слева в возрасте 36 лет. По данным МСКТ, образования были сходной высокой нативной плотностью (>30 HU) и значительных размеров (>4 см), что соответствовало злокачественному КТ-фенотипу и было патогномонично для ФХЦ/ПГ [30, 31]. Данные лабораторного обследования однозначно подтвердили наличие ФХЦ/ПГ у нашего пациента с НФ-1, но нельзя было сделать однозначного заключения в отношении топического диагноза. Образование правого надпочечника имело большие размеры, «худшие» параметры нативной плотности и процента вымывания контрастного вещества, поэтому первым эта-

пом была произведена лапароскопическая адреналэктомия с опухолью справа, гистологически верифицирована ФХЦ. После хирургического лечения у пациента спонтанно нормализовалось АД без антигипертензивной терапии, значительно снизились (однако полностью не нормализовались) уровни метанефринов и норметанефринов.

Образование забрюшинного пространства слева, по данным МСКТ, не исходило из надпочечника, однако высокие плотностные характеристики, отсутствие полной нормализации уровней метанефринов после удаления феохромоцитомы справа и прогрессирующий рост не позволили полностью исключить параганглиому. Кроме того, признаки сдавления левой почки и значительные размеры образования являлись самостоятельными показаниями для хирургического лечения. В связи с этим вторым этапом было произведено лапароскопическое удаление образования забрюшинного пространства слева, которое гистологически было верифицировано как нейрофиброма забрюшинного пространства. Уровни свободных метанефринов и норметанефринов в суточной моче полностью нормализовались после второй операции. Было высказано предположение, что некоторое повышение уровня метанефринов и норметанефринов, сохранявшееся после первой операции, могло быть связано со значительным сдавлением левого надпочечника нейрофибромой.

Сложность молекулярного тестирования для выявления мутаций в *NF1* связана с большим размером гена (около 60 экзонов) и большим разнообразием патологических мутаций. В настоящее время около половины выявленных мутаций гена *NF1* уникальны, и пока не установлены четкие закономерности между локализацией мутаций и клинической картиной заболевания, частотой возникновения определенных вариантов опухолей и прогнозом клинического течения заболевания у пациентов с этим синдромом. Требуется многоэтапный подход с анализом геномной ДНК и мРНК крови для обнаружения целых делеций в гене *NF1*. В нашем случае у пациента был генетически подтвержден диагноз НФ-1, впервые выявлена делеция в 19 экзоне A 136432 со сдвигом рамки считывания гена *NF1*, не описанная ранее. К сожалению, по ряду причин не удалось обследовать семью пациента, включая дочь с клиническими признаками НФ-1.

Помимо мутации гена *NF1*, были зафиксированы комплексные изменения активности других генов (*RET*, *FGFR*, *TMEM127*, *MAX*, *MET*, *MERTK*, *NGFR*, *Pi3*, *AKT*, *MTOR*, *MAPK*). Для выявления причины предполагаемого неравномерного изменения экспрессии генов кластера 2 ФХЦ, связанной с мутацией в гене *NF1*, необходимо проведение дальнейших исследований.

В настоящее время все ФХЦ/ПГ считаются злокачественными новообразованиями, их своевременная диагностика и лечение позволит улучшить качество жизни с возможным ее продлением [32]. Прогрессирование ФХЦ/ПГ в исследовании Gruber L.M. et al. (2017 г.) [20] за период с 1959 по 2015 гг. зафиксировано у 7,3% из 41 больного, в то время как в исследовании Kérénékian L. et al. (2016 г.) прогрессирования заболевания выявлено не было, автор связывает это с коротким сроком наблюдения (20 месяцев) [17]. В нашем случае длительность

наблюдения за пациентом составляет 26 месяцев, прогрессирование ФХЦ не отмечено. Гены, в которых выявлены изменения экспрессии у нашего пациента, относятся ко 2 (киназно-сигнальному) кластеру генетических нарушений, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ [33]. Для опухолей, возникающих вследствие мутаций данного кластера, характерны низкий метастатический потенциал, что дает надежду на безрецидивное течение заболевания в данном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1 типа достаточно редкое, однако узнаваемое заболевание, диагностика которого базируется на клинических критериях и не требует обширного лабораторно-инструментального обследования. Мы представляем пациента с пропущенным диагнозом НФ-1, несмотря на характерные клинические признаки заболевания с подросткового возраста. Пациенты с НФ-1 нуждаются в длительном наблюдении для раннего выявления возможных ассоциированных злокачественных образований, среди которых — ФХЦ/ПГ. При наличии НФ-1 частота выявления ФХЦ/ПГ может достигать 14,6%, что чаще, чем в общей популяции. По мнению ряда авторов, наличие НФ-1 в любом возрасте уже является основанием для исключения ФХЦ/ПГ, вне зависимости от наличия артериальной гипертензии. Отсутствие верификации диагноза НФ-1 привело и к отсутствию настороженности в отношении ФХЦ/ПГ, несмотря на артериальную гипертензию. КТ-фенотип ФХЦ/ПГ правого

надпочечника оказался схожим с КТ-фенотипом нейрофибромы забрюшинного пространства, что может затруднять топическую диагностику; однако детальное патоморфологическое исследование позволило провести дифференциальный диагноз. В ходе генетического анализа была обнаружена новая гетерозиготная мутация гена *NF1* и изменение экспрессии генов, ассоциированных с киназно-сигнальным кластером развития ФХЦ/ПГ.

Данный случай свидетельствует о необходимости своевременного распознавания НФ-1 для выработки тактики дальнейшего наблюдения за пациентом и демонстрирует эффективность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению ассоциированных с НФ-1 катехоламин-секретирующих опухолей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при частичной поддержке Программы развития МГУ, проект № 23-Ш04-34.

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. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Farschtschi S, Mautner VF, Cecilia A, et al. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl.* 2020; 117:354-360. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0354>
2. Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152(2):327-332. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>
3. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(11):1215-1219. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318538>
4. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 132. Elsevier B.V.; 2015:87-96. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00005-6>
5. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.051>
6. Johnson KJ, Hussain I, Williams K, et al. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 Patient registry. *Contemp Clin Trials.* 2013;34(2):305-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.12.002>
7. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1110-1118. doi: <https://doi.org/10.1086/320121>
8. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834-843. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8)
9. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine.* 2021;23(8):1506-1513. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
10. Gutmann DH, Ferner RE, Listerink RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.4>
11. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-88. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
12. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, et al. Comparison of Cancer Prevalence in Patients with Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3). doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0945>
13. Zöller ME, Rembeck B, Odén A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997;79(11):2125-2131. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970601\)79:11<2125::aid-cnrcr9>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970601)79:11<2125::aid-cnrcr9>3.0.co;2-n)
14. Menon RK, Ferrau F, Kurawinski TR, et al. Adrenal cancer in neurofibromatosis type 1: case report and DNA analysis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2015;2014. doi: <https://doi.org/10.1530/edm-14-0074>
15. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms Associated with Germline and Somatic NF1 Gene Mutations. *Oncologist.* 2012;17(1):101-116. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0181>
16. Kiuru M, Busam KJ. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Laboratory Investigation.* 2017;97(2):146-157. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.142>
17. Képénékian L, Moggetti T, Lifante JC, et al. Interest of systematic screening of Pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):335-344. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
18. Zinamosca L, Petramala L, Cotesta D, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: Prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(5):317-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1090-z>
19. Walther M, Herring J, Enquist E, et al. VON Recklinghausen's Disease and Pheochromocytomas; 1999

20. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(1):141-149. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13163>
21. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: A practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7). doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0442-z>
22. Opocher G, Conton P, Schiavi F, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer*. 2005;4(1):13-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-004-6128-y>
23. Ebbelohj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(5):E2251-E2261. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa965>
24. Shinall MC, Solórzano CC. Pheochromocytoma in neurofibromatosis type 1: When should it be suspected? *Endocrine Practice*. 2014;20(8):792-796. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13417.0R>
25. Енисеева Е. С. и др. Феохромоцитома в сочетании с нейрофиброматозом 1 типа: описание клинического случая // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — №9. — С. 61-63. [Eniseeva ES, Protasov K V, Vasyuk TP, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: A clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(9):61-63. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-61-63>]
26. Юкина М.Ю. и др. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №3. — С. 30-40. [Yukina MYu, Avsievich ES, Pushkareva AS, et al. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery*. 2022;15(3):30-40. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>]
27. Петрик Г.Г. и др. Билатеральная феохромоцитома и опухоль тощей кишки при нейрофиброматозе 1 типа // *Инновационная медицина Кубани*. — 2019. — №4 (16). — С. 55-61. [Petrik GG, Kosmacheva ED, Butaeva S V, et al. AS. Bilateral pheochromocytoma and a tumor of the jejunum with neurofibromatosis of type 1. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;(4):55-61. doi: <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61>]
28. Рябченко Е.В., Дремлюга Н.В., Межинская Е.М., Полянский Е.А. Феохромоцитома в сочетании с первичным гиперпаратиреозом нейрофиброматозом типа. — 2023. — №7. — С. 120. [Ryabchenko EV, Dremlyuga NV, Mezinskaya EM, Polyansky EA. Pheochromocytoma associated with primary hyperparathyroidism and type 1 neurofibromatosis. *Khirurgiya Zhurnal im NI Pirogova*. 2023;(7):120. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2023071120>]
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement National Institutes of Health Consensus Development Conference. 1988. <http://archneur.jamanetwork.com/>
30. Sabet FA, Majdzadeh R, Mostafazadeh Davani B, et al. Likelihood ratio of computed tomography characteristics for diagnosis of malignancy in adrenal incidentaloma: Systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2016;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40200-016-0224-z>
31. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-870. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1147>
32. Alfred King-yin Lam. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):213-227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>
33. Nölting 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>

Рукопись получена: 17.08.2023. Одобрена к публикации: 11.09.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Луговская Анна Юрьевна [Anna Y. Lugovskaya, researcher];** Российская Федерация, 129110, Москва, улица Щепкина, 61/2–15 [Russian Federation, 129110, Moscow, 61/2 Shchepkina st.];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5187-1602>; SPIN-код: 3654-8794; e-mail: annetae.ieto@gmail.com

Иловайская Ирена Адольфовна, д.м.н., профессор [Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru
Бритвин Тимур Альбертович, д.м.н. [Timur A. Britvin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6160-1342>;
SPIN-код: 1207-2935; e-mail: t.britvin@gmail.com

Гуревич Лариса Евсеевна, д.б.н., профессор [Larisa E. Gurevich, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9731-3649>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: larisgur@mail.ru

Рог Ирина Сергеевна [Irina S. Rog, student]

Нефедова Лидия Николаевна, д.б.н., профессор [Lidia N. Nefedova, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6192-6507>; SPIN-код: 9264-9283; e-mail: lidia_nefedova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Луговская А.Ю., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Рог И.С., Нефедова Л.Н., Иловайская И.А. Нейрофиброматоз 1 типа в сочетании с феохромоцитомой: описание клинического случая с кратким обзором литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13345>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lugovskaya AY, Britvin TA, Gurevich LE, Rog IS, Nefedova LN, Irena A. Ilovayskaya IA Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma: a case report with a brief review of the literature. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13345>

ДИАГНОСТИКА ПСИХОГЕННОЙ ПОЛИДИПСИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Э.Б. Казангапов*, Л.Н. Бельчикова

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Полидипсия — это патологически усиленная жажда, удовлетворяемая приемом воды в больших количествах, которая может проявляться при разных соматических или психических заболеваниях и, на первый взгляд, имеет сходную клиническую картину с истинным дефицитом вазопрессина.

Центральный несахарный диабет (ЦНД) — заболевание гипоталамо-гипофизарной области, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, в основе которого находится дефект синтеза или секреции вазопрессина, и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества гипотоничной мочи. Распространенность заболевания в популяции составляет 1:25 000, что характеризует его как достаточно редкую патологию гипоталамо-гипофизарной области. Пик заболеваемости приходится на 30–40 лет. Согласно разным литературным источникам, заболевание не характеризуется гендерными различиями в распространенности, однако на примере московской популяции в структуре заболеваемости ЦНД преобладали женщины в соотношении 2,2:1. Патологическое значение первичной полидипсии заключается в проявлениях водной интоксикации, тем самым это состояние требует знания четких диагностических критериев специалистами здравоохранения и междисциплинарного подхода в его терапии.

На примере этого клинического случая мы постараемся выделить дифференциально-диагностические критерии психогенной полидипсии в сравнении с истинным дефицитом аргинин-вазопрессина (АВП) или центральным несахарным диабетом (ЦНД), которые можно применять в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несахарный диабет; первичная полидипсия; десмопрессин; тест с водной депривацией.

DIAGNOSIS OF PSYCHOGENIC POLYDIPSIA IN THE TYPE OF CLINICAL CASE

© Eldar B. Kazangapov*, Larisa N. Belchikova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Polydipsia is a pathologically increased thirst, satisfied by the intake of water in large quantities, which can manifest itself in various somatic or mental diseases and at first glance is similar to a true vasopressin deficiency.

Central diabetes insipidus (CDI) is a disease of the hypothalamic-pituitary region characterized by the inability of the kidneys to reabsorb water and concentrate urine, which is based on a defect in the synthesis or secretion of vasopressin and is manifested by severe thirst and excretion of large amounts of hypotonic urine. The prevalence of the disease in the population is 1:25,000, which characterizes it as a fairly rare pathology of the hypothalamic-pituitary region. The peak incidence is between 30 and 40 years of age. According to various literary sources, the disease is not characterized by gender differences in prevalence, however, on the example of the Moscow population, women prevailed in the incidence structure of CND in a ratio of 2.2:1. Insidiousness, with apparent absences in the difficulty of diagnosing primary polydipsia, lies in the manifestations of water intoxication, thus this condition requires knowledge of clear diagnostic criteria by healthcare professionals and an interdisciplinary approach in the treatment of this condition.

On the example of this clinical case, we will try to highlight the differential diagnostic criteria for psychogenic polydipsia in comparison with the true deficiency of arginine vasopressin (AVP) or central diabetes insipidus (CDI), which can be applied in real clinical practice.

KEYWORDS: diabetes insipidus; primary polydipsia; desmopressin; water deprivation test.

ВВЕДЕНИЕ

Полидипсия — это патологически усиленная жажда, удовлетворяемая приемом воды в больших количествах, которая может проявляться при разных соматических или психических заболеваниях [2] и, на первый взгляд, имеет сходную клиническую картину с истинным дефицитом вазопрессина.

Центральный несахарный диабет (ЦНД) — заболевание гипоталамо-гипофизарной области, характеризу-

ющееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, в основе которого находится дефект синтеза или секреции вазопрессина, и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества гипотоничной мочи [1, 3, 5]. Распространенность заболевания в популяции составляет 1:25 000, что характеризует его как достаточно редкую патологию гипоталамо-гипофизарной области. Пик заболеваемости приходится на 30–40 лет. Согласно разным литературным источникам, заболевание не характеризуется

гендерными различиями в распространенности, однако на примере московской популяции в структуре заболеваемости ЦНД преобладали женщины в соотношении 2,2:1 [1, 4, 5]. Патологическое значение первичной полидипсии заключается в проявлениях водной интоксикации, тем самым это состояние требует знания четких диагностических критериев специалистами здравоохранения и междисциплинарного подхода в его терапии.

На примере этого клинического случая мы стараемся выделить дифференциально-диагностические критерии психогенной полидипсии в сравнении с истинным дефицитом аргинин-вазопрессина (АВП) или центральным несахарным диабетом (ЦНД), которые можно применять в клинической практике.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

История заболевания. Женщина, 67 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени с жалобами на жажду в дневное время, обильное, учащенное мочеиспускание до 4,5 литра в сутки, снижение аппетита, дисфагию, метеоризм, запор, низкие цифры артериального

давления, общую слабость, сухость губ и слизистой рта, кожных покровов, снижение слюноотделения, потерю массы тела на 7 кг в течение текущего года. В ходе сбора анамнеза установлено, что впервые данные жалобы появились 2 года назад, когда пациентка отметила обильное, учащенное мочеиспускание. Амбулаторно консультирована урологом с целью исключения патологии мочевыделительной системы, с учетом полиурии до 5 литров в сутки был заподозрен нефрогенный несахарный диабет. По результатам первичного исследования уролога: в микробиологическом исследовании мочи обнаружена *E. coli*, в исследовании мочи по Зимницкому колебания удельного веса составляли 1005–1012, показатели водно-электролитного обмена (натрий, калий, хлор) находились в пределах референсного диапазона, показатели белкового обмена — без отклонений, нарушения углеводного обмена не верифицированы. По результату скинтиграфии почек клинически значимой патологии не выявлено. Далее пациентка консультирована нефрологом ГБУЗ ТО «ОКБ №1» г. Тюмени, который установил диагноз «Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХБП С2 А1», рекомендован прием дипиридамола (в настоящий момент препарат пациентка не принимает

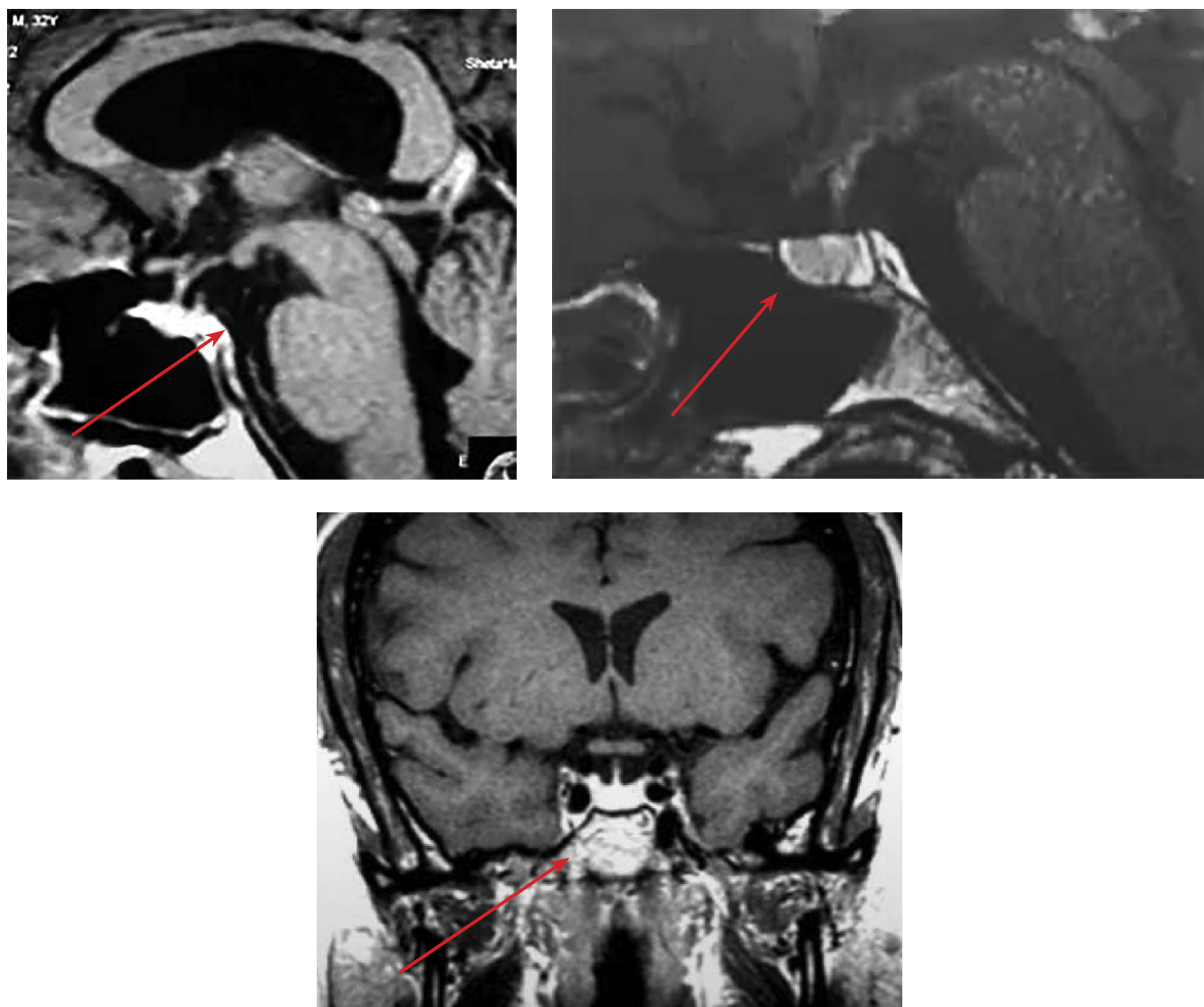


Рисунок 1. МР-данные хиазмально-селлярной области пациента. Турецкое седло в латеральной проекции (слева) и средняя сагиттальная часть гипофиза и турецкого седла (справа), коронарный срез головного мозга (снизу). Красными стрелками обозначена локализация селлярной области.

в связи с усилением диспепсических явлений), препараты железа. Неоднократно консультирована эндокринологом амбулаторно, который исключал ЦНД, однако функциональные диагностические пробы не проводились в связи с отсутствием технических возможностей для их проведения на амбулаторном этапе, патологий со стороны надпочечников и щитовидной железы не выявлено. По данным МРТ гипофиза от июля 2021 г., аденомы гипофиза не выявлено, патогномоничного для ЦНД гиперинтенсивного сигнала от задней доли гипофиза на T1 взвешенных не выявлено (рис. 1). В мае 2022 г. пациентка находилась на стационарном лечении в отделении урологии ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмени с диагнозом: «Острый восходящий пиелонефрит справа», проведен курс антибактериальной терапии. Анализ мочи по Зимницкому: удельный вес — 1005 г/л, суточный диурез — 3470 мл. Повторно проведена консультация эндокринолога, который также исключил дефицит антидиуретического гормона. Из анамнеза жизни известно, что в настоящее время наблюдается у гастроэнтеролога по поводу хронического постописторхозного холецистита, билиарного сладжа, полипа желчного пузыря, хронического панкреатита, долихосигмы, колоноптоза, тубулярной непролиферирующей аденомы толстой кишки. По рекомендации гастроэнтеролога регулярно получает панкреатин 25 000 ЕД x 3 раза в сутки. Данные за перенесенные нейрохирургические вмешательства, черепно-мозговые травмы пациентка отрицает.

Объективный статус. Сознание ясное. Положение активное. Масса тела — 68,0 кг. Рост — 172 см. Индекс массы тела — 22,9 кг/м². Температура тела — 36,6 °С. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, без особенностей. Склеры обычной окраски. Видимые слизи-

стые оболочки розовые. Зев чистый. Щитовидная железа мягко-эластической консистенции, в размерах не увеличена, узловые образования не пальпируются. Перкуссия и аускультация сердца и легких без особенностей. Артериальное давление — 135/70 мм рт. ст., пульс — 73 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

St. localis: клинических признаков дегидратации не выявлено.

В эндокринологическом отделении запланировано обследование, включавшее клинический минимум (общеклинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови на 13 показателей), исследование осмолярности плазмы крови и мочи, исследование мочи по Зимницкому, УЗИ органов брюшной полости, повторное гормональное исследование (свободный кортизол в слюне, базальный уровень кортизола в плазме крови в 08:00, ТТГ), функциональная проба с депривацией жидкости. Осмоляльность плазмы крови определялась лабораторно, а осмолярность плазмы крови вычислена по формуле:

$$2 \cdot \{Na \text{ (ммоль/л)} + K \text{ (ммоль/л)}\} + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}.$$

В ходе первичного исследования в отделении значимых отклонений не было выявлено, осмоляльность плазмы составляла 275,3 мОсм/кг, осмолярность плазмы крови по формуле: 285 мОсм/л (референс: 290–320 мОсм/л). Представляем вашему вниманию результат анализа мочи по Зимницкому в таблице 1, а также динамику показателей водно-электролитного обмена в таблице 2.

По данным анализа мочи по Зимницкому можно предположить о наличии полиурии (с учетом веса пациентки 68 кг, суточный диурез превышает >40 мл/кг), осмолярность мочи вычислена по формуле [удельный вес мочи — 1000*33,3] и составляла

Таблица 1. Результаты анализа мочи по Зимницкому

Наименование	Результат	Единицы измерения
Объем 1 порции мочи (6–9)	420	мл
Объем 2 порции мочи (9–12)	300	мл
Объем 3 порции мочи (12–15)	650	мл
Объем 4 порции мочи (15–18)	520	мл
Объем 5 порции мочи (18–21)	420	мл
Объем 6 порции мочи (21–24)	отсутствует	мл
Объем 7 порции мочи (0–3)	710	мл
Объем 8 порции мочи (3–6)	500	мл
Относительная плотность 1 порция (6–9)	1 012	г/л
Относительная плотность 2 порция (9–12)	1 009	г/л
Относительная плотность 3 порция (12–15)	1 007	г/л
Относительная плотность 4 порция (15–18)	1 006	г/л
Относительная плотность 5 порция (18–21)	1 005	г/л
Относительная плотность 6 порция (21–24)	отсутствует	г/л
Относительная плотность 7 порция (0–3)	1 005	г/л
Относительная плотность 8 порция (3–6)	1 005	г/л
Дневной диурез	1 890	мл
Ночной диурез	1 630	мл
Суточный диурез	3 520	мл

Таблица 2. Динамика показателей водно-электролитного обмена

Показатели электролитного обмена	Время исследования/результат, ммоль/л			Референсные значения, ммоль/л
	Февраль 2023 г.	Май 2023 г.	Июнь 2023 г.	
Натрий	138	134	133	130–150
Калий	3,9	5,1	4,8	3,5–5,5
Хлор	103	102	101	95–110

166,5 мОсм/кг, однако относительная плотность мочи находилась в пределах 1005–1012 г/л, что несмотря на полученные первичные дискордантные лабораторные данные, являлось показанием для проведения пробы с депривацией жидкости (сухождением) в соответствии с протоколом G.L. Robertson (2001 г.), которая на сегодня остается «золотым стандартом» для исключения первичной полидипсии. Результаты пробы приведены в таблице 3.

Дегидратационный тест был завершен на седьмом часе от начала пробы в связи с повышением осмоляльности мочи до 654 мОсм/кг, ухудшением самочувствия пациента в виде нарастания жажды. За время проведения пробы не выявлено отклонений показателей осмоляльности плазмы крови, натриемии и показателей гемодинамики отмечается отсутствие отрицательной динамики массы тела.

Таким образом, по результатам жалоб (появления жалоб на жажду исключительно в дневное время), данных анамнеза, отсутствия отклонений биохимических и гормональных показателей крови и мочи, результатам МРТ-исследования гипофиза и, наконец, повышению осмоляльности мочи до 653 мОсм/кг на фоне пробы с сухоедением позволило исключить диагноз несахарного диабета и верифицировать первичную полидипсию с большой вероятностью на фоне психогенного компонента. По итогам обследования даны рекомендации по лечению сопутству-

ющих заболеваний у гастроэнтеролога и нефролога, а также с учетом установленного диагноза рекомендована консультация психотерапевта для верификации расстройства питьевого поведения. В настоящее время в заместительной терапии препаратами десмопрессина и проведении МРТ-исследований головного мозга пациентка не нуждается с учетом доказанной нозологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай наглядно подчеркивает важность тщательного сбора анамнеза на первичном приеме пациента с инсипидарным синдромом и предполагаемым дефицитом антидиуретического гормона для определения показаний к проведению дегидратационного теста в условиях стационара. Из недостатков описанного клинического случая можно отметить нецелесообразность проведения магнитно-резонансной томографии гипофиза без получения достаточных анамнестических и лабораторных данных, указывающих на наличие у пациента несахарного диабета. На основании описанного наблюдения можно выделить диагностические критерии первичной полидипсии: отсутствие полидипсии в ночное время, никтурии, анамнестических данных о перенесенных нейрохирургических вмешательствах и тяжелых черепно-мозговых травм, отсутствие снижения относительной плотности мочи <1005 г/л и,

Таблица 3. Проба с депривацией жидкости (сухождением)

Время пробы	Осмолярность плазмы крови (мОсм/кг)	Осмоляльность мочи (мОсм/кг)	Натрий (ммоль/л) (130–150)	Самочувствие	Вес, кг	АД, мм рт.ст. (пульс, уд/мин)
08:00	275,4	375	132	Без отклонений	68	130/88 (69)
09:00	275,2	396	133	Без отклонений	68	125/85 (71)
10:00	275,5	480	135	Незначительная жажда, сухость во рту	67,9	130/80 (70)
11:00	276,3	550	134,7	Незначительная жажда, сухость во рту	68	128/80 (76)
12:00	276,5	598	136,7	Умеренная жажда, сухость во рту	68	131/82 (73)
13:00	276,2	619	137	Умеренная жажда, сухость во рту	68	127/81 (74)
14:00	277,0	623	136,8	Умеренная жажда, сухость во рту	68	125/89 (79)
15:00	276,8	653	137,5	Умеренная жажда, сухость во рту	68	130/85 (77)

наконец, повышения осмоляльности мочи на этапе проведения пробы с сухоядением до 650 мОсм/кг и выше после исключения более распространенных причин полиурического синдрома (сахарный диабет, патология фосфорно-кальциевого обмена, нефрологическая и гастроэнтерологическая патологии).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №2 — С. 56-71. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults. *Obesity and metabolism*. 2018;15(2):56-71. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9670>
2. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(3):236-241. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0025-7>
3. Джорджи А. Нарушение функции канальцев. В кн.: Руководство по нефрологии (пер. с англ.) / Под ред. Д. Витворт, Д. Лоренс. М.: Медицина, 2000. С. 262–276. Оригинальная статья опубликована на сайте ПМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nesaharnyy_diabet_i_sindrom_polidipsii-poliurii/#ixzz8BrF8GNKc
4. Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению. <http://www.pharmapf.ru>. Оригинальная статья опубликована на сайте ПМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nesaharnyy_diabet_i_sindrom_polidipsii-poliurii/#ixzz8Br0SCJVJ
5. Кочергина И.И. Особенности клиники и лечения несахарного диабета // *Терапия*. — 2015. — №4. — С. 55-62
6. Нигмонов Б., Юсупова О. Этиопатогенетические, эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты несахарного диабета. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2015. — Т.3. — №84. — С.159-164. Извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/4182

Рукопись получена: 31.08.2023. Одобрена к публикации: 21.09.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Казангапов Эльдар Берыкович [Eldar B. Kazangapov];** адрес: Россия, 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, [address: 54 Odesskaya street, 625023, Tyumen, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6350-8517>; SPIN-код: 7952-5677; e-mail: elddaarr@mail.ru

Бельчикова Лариса Николаевна, к.м.н., доцент [Larisa N. Belchikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0493-9982>; SPIN-код: 1156-4825; email: belchikovaln@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Казангапов Э.Б., Бельчикова Л.Н. Диагностика психогенной полидипсии на примере клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 65-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13359>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazangapov EB, Belchikova LN. Diagnosis of psychogenic polydipsia in the type of clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):65-69 doi: <https://doi.org/10.14341/probl13359>

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ АЛПЕЛИСИБА: МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



© Л.М. Кудяева¹, Е.Е. Кожедуб², В.О. Купрышина², Т.З. Алиев², Е.А. Трошина³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезным заболеванием, считается важной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность заболевания у женщин, по данным Росстата, составила в РФ — 64 951 случай в 2020 г., (21,7% среди всех видов рака). На долю гормонозависимого эстроген-рецептор-положительного (ЭР+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) метастатического рака молочной железы (мРМЖ) приходится 70% от всех случаев. Около 40% пациентов с ЭР+/HER2- мРМЖ имеют мутации в гене PIK3CA, приводящие к гиперактивации альфа-изоформы (p110α) фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Гормональная терапия с использованием или без использования ингибитора циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) считается стандартным лечением пациентов с ЭР+/HER2- мРМЖ. Однако приобретенная резистентность к данной терапии остается проблемой. Инновационным методом лечения рака молочной железы является применение таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K в сочетании с гормонотерапией. Алпелисиб представляет собой PI3Kα-специфический ингибитор.

Гипергликемия выступает в качестве наиболее частого побочного явления при лечении алпелисибом. В настоящее время существует консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб, в котором рекомендуется до начала терапии, с целью диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени риска развития гипергликемии, определять всем пациентам: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак (ГПН), индекс массы тела (ИМТ). А также оценивать такие факторы риска, как наличие семейного анамнеза по сахарному диабету 2 типа (СД2), наличие гестационного СД в анамнезе пациента или факт рождения детей с массой тела более 4 килограммов.

В последнее время активно применяются новые комбинации препаратов для лечения нарушений углеводного обмена, такие как пиоглитазон + метформин. В данной работе обсуждается механизм действия ингибиторов PI3K, новые лечебные комбинации и их нежелательные эффекты, представляется терапевтический опыт.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алпелисиб; токсичность; эндокринология; гипергликемия; пиоглитазон; метформин; рак.

TOXIC MANIFESTATIONS OF ALPELISIB IN ENDOCRINOLOGY. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

© Lana M. Kudaeva¹, Evgeniy E. Kozhedub², Viktoria O. Kupryshina², Teymur Z. Aliev², Ekaterina A. Troshina³

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin, Moscow, Russia

³National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Breast cancer (BC) is a serious disease and is considered an important health problem worldwide. The prevalence of the disease in women according to Rosstat was 64,951 cases in the Russian Federation in 2020 (21.7% among all types of cancer). Hormone-dependent estrogen receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor type 2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC) accounts for 70% of all cases. About 40% of patients with ER+/HER2- mBC have mutations in the PIK3CA gene, leading to hyperactivation of the alpha isoform (p110α) of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Hormonal therapy with or without cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor is considered the standard treatment for patients with ER+/HER2- mBC. However, acquired resistance to this therapy remains a problem. Innovative methods for the treatment of breast cancer are the use of targeted therapeutic agents aimed at direct inhibition of the PI3K pathway in combination with hormone therapy. Alpelisib is a PI3Kα-specific inhibitor.

Hyperglycemia is the most common side effect of alpelisib treatment. Currently, there is a consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients receiving therapy with alpelisib, which recommends that before starting therapy, in order to diagnose carbohydrate metabolism disorders and assess the risk of developing hyperglycemia, determine in all patients: the level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), glucose fasting plasma (FPG), body mass index (BMI). And also to evaluate such risk factors as the presence of a family history of type 2 diabetes mellitus (DM 2), the presence of gestational diabetes in the patient's history, or the fact of the birth of children weighing more than 4 kilograms.



Recently, new combinations of drugs have been actively used to treat disorders of carbohydrate metabolism, such as pioglitazone + metformin. This paper discusses the mechanism of action of PI3K inhibitors, new therapeutic combinations and their undesirable effects, and presents therapeutic experience.

KEYWORDS: *alpelisib; toxicity; endocrinology; hyperglycemia; pioglitazone; metformin; cancer.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование (ЗНО) у женщин в мире. Распространенность заболевания у женщин, по данным Росстата, составила в РФ 64 951 случай в 2020 г., (21,7% среди всех видов рака). На долю гормонозависимого эстроген-рецептор-положительного (ЭР+), отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) метастатического рака молочной железы (мРМЖ) приходится 70% от всех случаев. Около 40% пациентов с ЭР+/HER2- мРМЖ имеют мутации в гене PIK3CA, приводящие к гиперактивации альфа-изоформы (p110α) фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Гормональная терапия с использованием или без использования ингибитора циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) является стандартным лечением пациентов с ЭР+/HER2- распространенным раком молочной железы [1].

Инновационным методом лечения рака молочной железы является применение таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K в сочетании с гормонотерапией [2]. Алпелисиб представляет собой PI3Kα-специфический ингибитор, одобренный управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA). Данный ингибитор используется в сочетании с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с гормоноположительным ЭР+/HER2-, мутированным PIK3CA, мРМЖ [3]. Фулвестрант является антагонистом рецепторов эстрогенов, который в синергии с ингибиторами PI3K блокирует наиболее распространенный путь устойчивости к лечению [4]. Эта комбинация была утверждена на основании результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, проводимого для оценки эффективности и безопасности ингибитора PI3K: алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с ЭР+/HER2- мРМЖ с мутацией гена PIK3CA (SOLAR-1) [5].

У пациентов с РМЖ с мутированной формой PIK3CA, участвовавших в испытании, выживаемость без прогрессирования была почти удвоена в группе «алпелисиб — фулвестрант» по сравнению с группой «плацебо — фулвестрант» (11,0 вместо 5,7 месяца). Средняя общая выживаемость также была увеличена на 7,9 месяца в алпелисиб-фулвестрантной группе; однако этот анализ не пересекал заранее определенную границу статистической значимости [4].

Одна из важных проблем онкологических и эндокринологических сообществ — побочные проявления на фоне терапии ингибиторами, причем гипергликемия — это наиболее частое побочное проявление при лечении алпелисибом.

Известно, что действие инсулина осуществляется путем связывания с инсулиновым рецептором на поверхности клетки, что в свою очередь активирует вну-

триклеточные пути, например такие, как путь PI3K (рис. 1). Изоформа p110α PI3K опосредует реакции инсулина в мышцах, печени и жировых тканях [6].

Механизм ингибирования пути PI3K/AKT/mTOR предназначен для вмешательства в рост и выживание раковых клеток; но также ингибирование этого пути приводит к гипергликемии, нарушая внутриклеточный ответ на инсулин, вызывая снижение транспорта глюкозы, снижение синтеза гликогена и увеличение распада глюкозы [7].

Мутация гена PIK3CA является причиной повышенной активации PI3K, которая стимулирует рост и деление раковых клеток [8]. Блокада PI3K с помощью препарата алпелисиб позволяет контролировать этот процесс, однако сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ), наиболее частым из которых отмечается гипергликемия [9]. По данным регистрационного исследования, гипергликемия различной степени выраженности развивается у 64% пациентов, получающих алпелисиб, а у 33% пациентов уровень гликемии достигает 14–28 ммоль/л, что приводит к развитию гиперинсулинемии и может снижать эффективность противоопухолевой терапии [9, 10]. Развитие гипергликемии на фоне применения препарата алпелисиб выступает в качестве физиологической реакции в ответ на блокирование белка PI3K, который регулирует передачу сигнала от рецепторов инсулина [11]. Гипергликемия, развивающаяся на фоне применения препарата алпелисиб, носит характер временного нежелательного явления, которое разрешается после отмены лечения, не формируя хронического нарушения метаболизма.

Согласно консенсусу по профилактике и коррекции гипергликемии, у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб, пациент может быть отнесен к группе низкого риска при соответствии всех перечисленных критериев: ИМТ < 25 кг/м², ГПН < 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} < 5,7%. Пациент может быть отнесен к группе умеренного риска при сочетании нормального уровня ГПН (< 6,1 ммоль/л) с HbA_{1c} 5,7–5,9% и/или наличием избыточной массы тела и хотя бы одного из дополнительных факторов риска. К группе высокого риска относят пациентов с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с уровнем HbA_{1c} 6,0–6,4% и/или диагностированным ранее преддиабетом (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) [3].

В настоящее время актуально применение инсулин-сенситайзеров — к которым относят группы препаратов бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон), — с целью борьбы с инсулинорезистентностью, вызванной терапией алпелисибом. Взаимодополняющие действия пиоглитазона и метформина дают возможность лучше контролировать уровень глюкозы в крови. Эффективность заключается не только в улучшении контроля глюкозы, но и в снижении метаболического риска.

Мы представляем клинический случай развития гипергликемии у пациентки 60 лет с РМЖ на фоне специального лечения.

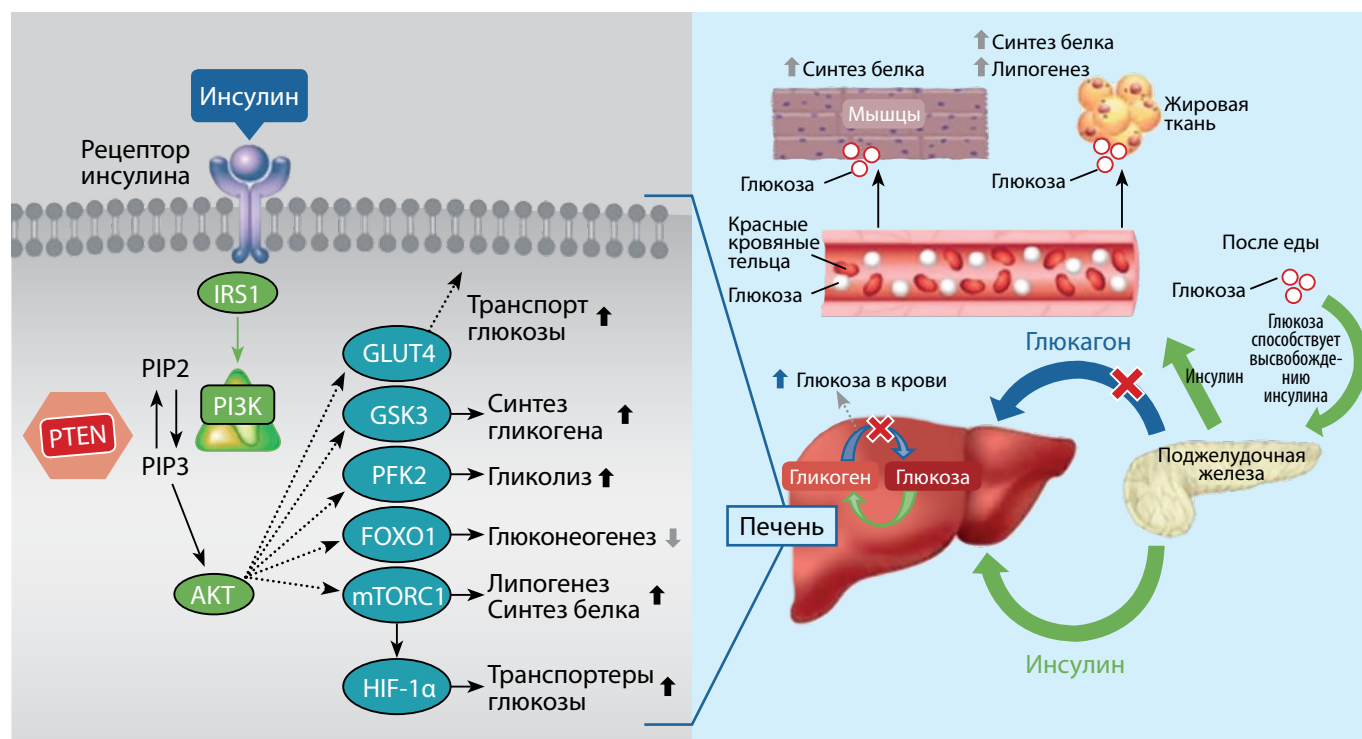


Рисунок 1. Роль инсулина и пути PI3K в нормальном гомеостазе глюкозы [8]. AKT протеинкиназа B, GLUT4 — транспортер глюкозы 4 типа, GS — гликогенсинтаза, IRS1 — субстрат рецептора инсулина 1, PFK2 — фосфофруктокиназа-2, mTORC1 — мишень рапамицинового комплекса 1 у млекопитающих, FOXO1 — фактор транскрипции PI3K фосфоинозитид-3-киназа, PIP2 — фосфатидилинозитол 4, 5-бисфосфат, PIP3 — фосфатидилинозитол 3, 4, 5-трифосфат, PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, S6K1 — рибосомальная протеинкиназа S6 бета-1, HIF-1α — индуцированный гипоксией фактор 1α.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н. 60 лет. Впервые в 2011 г. поступила с предварительным диагнозом: «рак молочной железы» для дообследования и проведения специального лечения.

Анамнез жизни не отягощен. Семейный анамнез — отягощенный: сахарный диабет 2 типа у отца.

Пациентке, по результатам комплексного обследования, выставлен заключительный клинический диагноз: «рак левой молочной железы T1N2M0» и инициировано комплексное лечение в объеме: оперативное лечение — субтотальная радикальная резекция левой молочной железы (гистологическое заключение: инфильтрирующий дольковый рак); 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме CAF (циклофосамид, метотрексат, 5-фторурацил); дистанционная лучевая терапия на шейно-надключичные л/у, парастернальные подмышечные л/у; суммарная очаговая доза (СОД) — 45 Гр, на ложе удаленной опухоли СОД — 50 Гр. По окончании ранее описанного комплексного лечения активирована антигормональная терапия препаратом Летрозол до 2016 г. включительно.

В начале 2021 г., по результатам контрольного обследования, у пациентки диагностировано прогрессирование основного заболевания в виде метастатического поражения костной структуры 12 грудного позвонка (согласно результатам ПЭТ КТ). Выполнено оперативное вмешательство в объеме: трепан-биопсия 12 грудного

позвонка. По данным гистологического (Г/И) и иммуногистохимического (ИГХ) заключений: метастаз рака молочной железы, РЭ 4 балла, РП 0 баллов, HER2/neu отриц, Ki-67 4%.

Согласно результатам Г/И и ИГХ, с середины 2021 г., инициирована вторая линия специфической терапии в объеме: палбоциклиб, летрозол. При динамическом контроле (ПЭТ КТ от сентября 2022 г.) — прогрессирование заболевания в виде появления очагов в печени, новых очагов — в телах позвонков, подвздошных костях, крестце.

С октября 2022 г. начата терапия антиэстрогенным препаратом с противоопухолевым действием — фулвестрант, с декабря терапия дополнена PI3Kα-специфическим ингибитором — алпелисиб в дозировке 300 мг/сут. На момент лечения у пациентки отмечалось нарушение гликемии натощак в течение последних 2 лет (гликемия в диапазоне 6-6,5 ммоль/л). Постоянная гипогликемическая терапия не проводилась. Из объективного статуса известно: масса тела — 66 кг, рост — 158 см, ИМТ — 26,4 кг/м². Из лабораторных данных отмечается гликированный гемоглобин — 6,2%. Пациентке начата терапия метформином пролонгированного действия в дозировке 2000 мг/сут, алоглиптином — 25 мг/сут, пиоглитазоном — 30 мг/сут. Также прописана диета с ограничением углеводов с высоким гликемическим индексом и умеренная физическая активность. Повышение гликемии отмечалось со второго дня приема алпелисиба,

преприандиальная гликемия до 7,5 ммоль/л, постприандиальная гликемия до 11 ммоль/л (рис. 2).

На 7-е сутки терапии отмечалась стойкая гипергликемия, максимально до 17,5 ммоль/л (рис. 3).

В гипогликемическую терапию добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. На фоне данной терапии отмечалась положительная динамика к 10–11-м суткам в виде снижения гликемии (рис. 4).

На 15-е сутки лечения алпелесибом пациентка стала отмечать резко сниженный аппетит и кожный зуд. Для контроля за кетонурией ежедневно использовались тест-полоски. На 17-е сутки регистрировалось ухудшение состояния в виде усиления кожного зуда и появления болей в области живота. По результатам обследований у пациентки диагностирован холестатический синдром (ГГТ — 125 ед/л, ЩФ — 150 ед/л, АЛТ — 50 ед/л, АСТ — 15 ед/л), в клиническом анализе мочи определялись кетоновые тела (+++). Терапия

алпелесибом временно прекращена. Дапаглифлозин, алоглиптин и пиоглитазон отменены, в терапию добавлен инсулин изофан (Протафан НМ) по 10 ед. 2 раза в сутки, инсулин короткого действия аспарт (новорапид) по 5–7 ед. перед приемами пищи и дополнительно — на коррекцию гипергликемии. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом, назначена терапия урсодезоксихолевой кислотой.

Через 10 дней от начала инсулинотерапии отмечается стабилизация показателей гликемии, при контрольном анализе мочи кетоны не обнаружены. Возобновлена терапия алпелесибом в редуцированной дозе 250 мг/сут. Гипогликемическая терапия: инсулин изофан 12 ед. 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин пролонгированного действия 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, пиоглитазон 30 мг/сут. Целевые показатели гликемии достигнуты при общей суточной дозе инсулина изофан 24 ед/сут. Преприандиальная

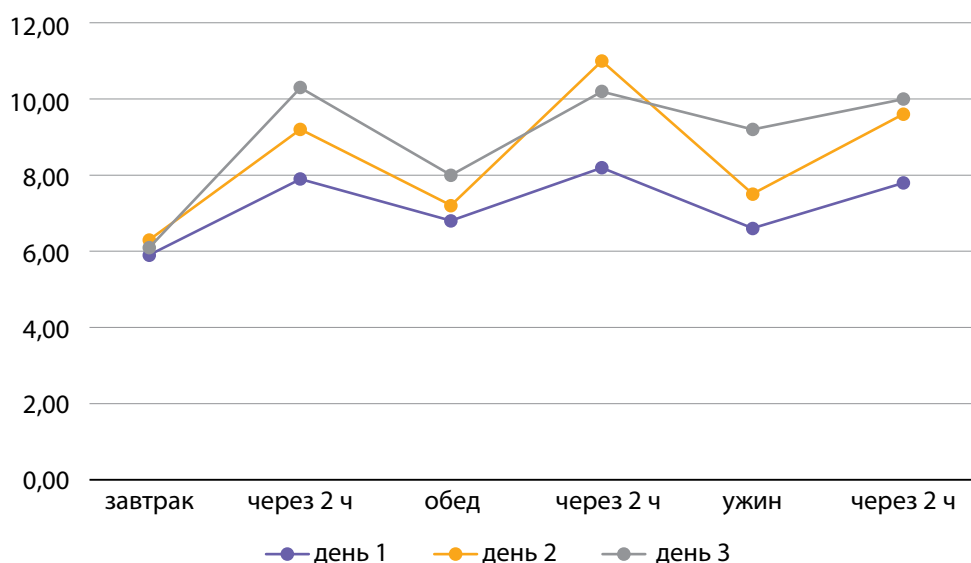


Рисунок 2. Контроль глюкозы в крови на фоне терапии (первые 72 часа).

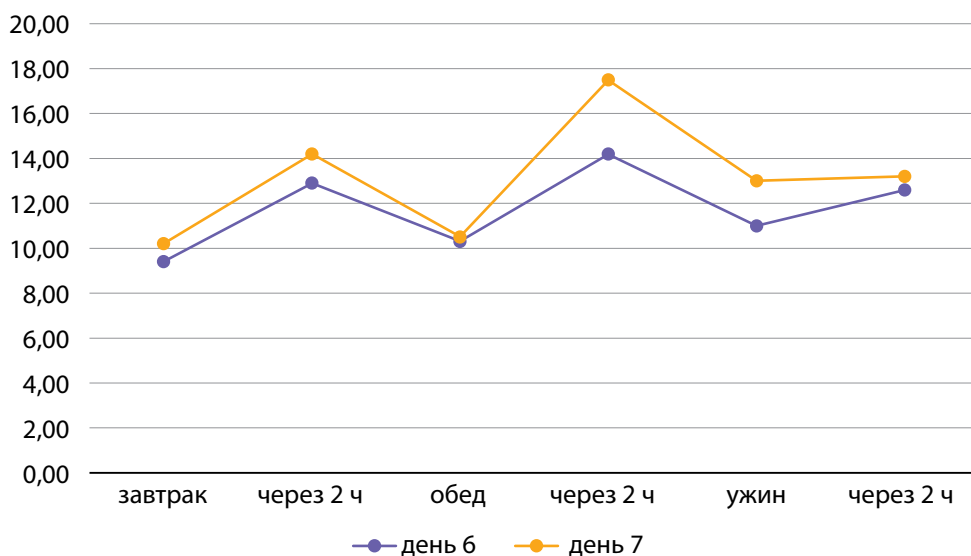


Рисунок 3. Контроль глюкозы в крови на фоне терапии (на 6-е и 7-е сутки).

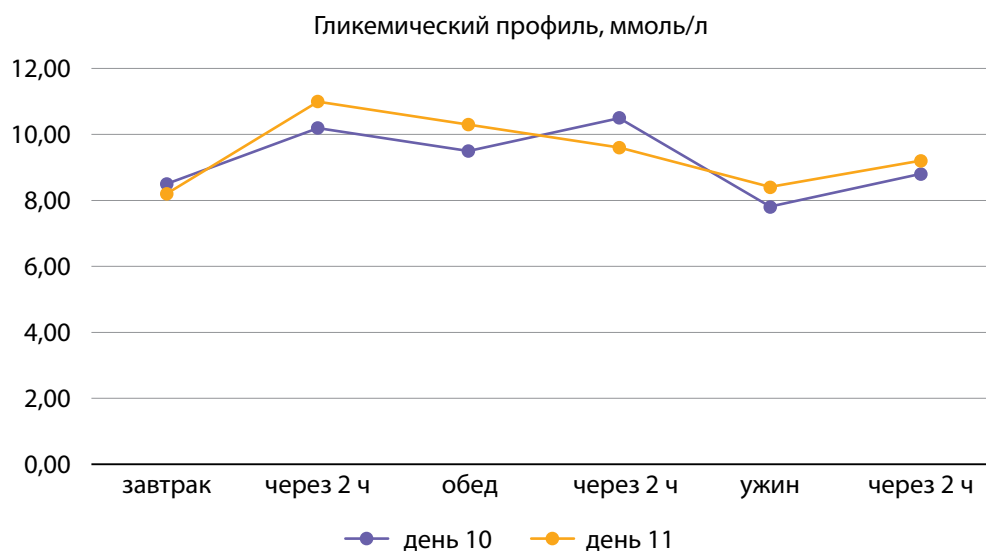


Рисунок 4. Контроль глюкозы в крови на фоне терапии (на 10-е и 11-е сутки).

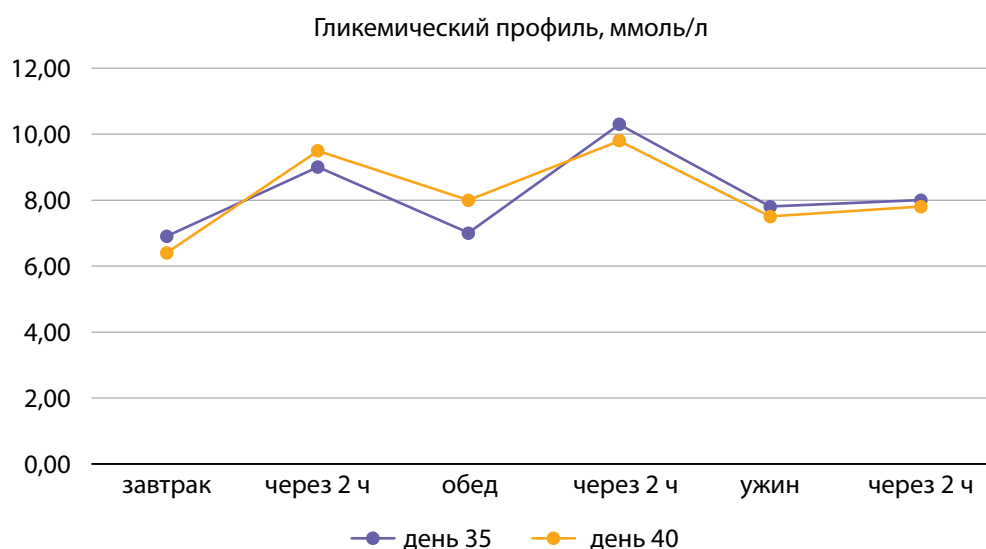


Рисунок 5. Контроль глюкозы в крови на фоне терапии (на 35–40-е сутки).

гликемия до 8 ммоль/л, постпрандиальная гликемия до 11 ммоль/л (рис. 5).

На фоне совместного использования пиоглитазона и инсулина средней длительности отечный синдром не отмечался. Кетоновые тела в динамике отрицательные. По данным контрольных инструментальных исследований (ПЭТ КТ) от марта 2023 г.: положительная динамика в виде уменьшения метаболической активности очагов в печени. Гликированный гемоглобин через 3 месяца лечения составлял 8,5%, что свидетельствует о декомпенсации углеводного обмена. В настоящий момент пациентка продолжает специальное лечение алпелесибом 250 мг/сут (редуцированная доза); гипогликемическая терапия в объеме: инсулин изофан 24 ед/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин пролонгированного действия 2000 мг/сут, алоглиптин 25 мг/сут, пиоглитазон 30 мг/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании SOLAR-1 более высокая частота гипергликемии наблюдалась у пожилых пациентов (≥ 75 лет) и пациентов с избыточным весом и ожирением на базовом уровне, получавших алпелесиб [12].

В настоящее время существует консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелесиб, составленный экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества клинической онкологии. В нем рекомендуется до начала терапии, с целью диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени риска развития гипергликемии, определять всем пациентам: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы натощак (ГПН), индекс массы тела (ИМТ). А также

оценивать такие факторы риска, как наличие семейного анамнеза по СД2, наличие гестационного СД в анамнезе пациента или факт рождения детей с массой тела более 4 килограммов.

Согласно данному консенсусу выделяют 3 группы пациентов.

Группа низкого риска: ИМТ < 25 кг/м², ГПН < 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} < 5,7%. Группа умеренного риска: ГПН (< 6,1 ммоль/л), HbA_{1c} 5,7–5,9% и/или наличие избыточной массы тела или хотя бы одного из дополнительных факторов риска. К группе высокого риска относят пациентов с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с уровнем HbA_{1c} 6,0–6,4% и/или диагностированным ранее предиабетом (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе). В качестве профилактики рекомендуется диета с исключением легкоусвояемых углеводов и умеренным ограничением медленноусвояемых углеводов, а также прием метформина в дозе, соответствующей группе риска.

Начальная доза метформина в группе низкого риска при ГПН выше 6,5 ммоль/л — 500 мг/сут с постепенным повышением дозы до 2000 мг/сут. Для группы умеренного риска рекомендуется профилактический прием метформина в суточной дозе 500–1000 мг до начала терапии аллелисибом, при ГПН > 6,5 ммоль/л на фоне лечения — увеличение дозы до 2000 мг/сут, при необходимости назначается комбинация с другими сахароснижающими препаратами. В группе высокого риска всем пациентам до начала терапии аллелисибом назначается метформин в дозе 2000 мг/сут. При ГПН > 7 ммоль/л рекомендуется комбинация метформина с другими сахароснижающими препаратами.

Также согласно консенсусу, в качестве препаратов 2-й линии сахароснижающей терапии рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа — НГЛТ-2. При необходимости усиления сахароснижающей терапии рекомендуется назначение комбинации 3–5 препаратов, предпочтительным является выбор лекарственных средств, улучшающих чувствительность к инсулину [2].

Blow T., Hyde P.N., Falcone J.N. et al. в 2021 г. определили 2 стратегии, которые эффективно отменили эти целевые неблагоприятные эффекты у пациентов: низкоуглеводная диета, благодаря которой истощаются запасы гликогена в печени и повышение выведения глюкозы мочой с помощью ингибиторов НГЛТ-2. В данной работе коллеги описали 3 клинических случая — пациенты с ЭР+/HER2–, мРМЖ, которые использовали в лечении аллелисиб, вызвавший гипергликемию. В первом клиническом случае пациент с сахарным диабетом первого типа держал под контролем сахар с помощью системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и подкожной инсулиновой помпы. Благодаря полученным данным непрерывного мониторингирования, удалось зафиксировать влияние аллелисиба на гомеостаз глюкозы. Наблюдалась острая, обратимая и глубокая резистентность к инсулину при введении аллелисиба, а также суточная потребность в инсулине увеличилась в 4,5 раза. Но если придерживаться низкоуглеводной диеты, можно понизить потребность. Во втором клиническом случае у пациента в анамнезе — нарушение гликемии натощак, и с началом приема аллелисиба развилась неконтролируемая гипер-

гликемия. Для коррекции глюкозы был использован метформин и сенситизатор инсулина — пиоглитазон. Между тем скорректировать уровень глюкозы удалось только после назначения ингибитора НГЛТ-2, что позволило пациенту продолжить лечение аллелисибом еще 88 дней. У пациента с сахарным диабетом второго типа, описанного в третьем клиническом случае, нарастала гипергликемия, несмотря на то что он придерживался низкоуглеводной диеты. Для регуляции глюкозы был использован ингибитор НГЛТ-2, и значения быстро скорректировались [13].

Инсулинорезистентность влечет за собой многочисленные нарушения в системах организма, участвующих в гомеостазе глюкозы. Таким образом, терапия, понижающая уровень глюкозы и устраняющая резистентность к инсулину, должна включать комбинации механизмов действия. Различие заключается в разном воздействии на гомеостаз печени и периферической глюкозы. Механизм действия метформина направлен на повышение скорости утилизации глюкозы мышцами за счет активации анаэробного гликолиза, а также угнетение глюконеогенеза, а пиоглитазон улучшает чувствительность к инсулину непосредственно за счет активации рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами)), которые экспрессируются в адипоцитах, печени и скелетных мышцах. Их активация обуславливает повышение экспрессии транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 на мембранах клеток печени и скелетной мускулатуры, что приводит к увеличению поглощения свободных жирных кислот и отложению их в подкожной жировой ткани [14].

Пиоглитазон в комбинации с инсулином может вызывать отечный синдром, это связано с тем, что препарат стимулирует инсулиновые рецепторы PPAR γ , которые при взаимодействии с инсулином вызывают задержку свободной жидкости в организме. В нашем клиническом случае у пациентки не наблюдался отечный синдром, ввиду выраженной инсулинорезистентности, а также интенсивной терапии ингибиторами НГЛТ-2, которые обладают диуретическим свойством.

Таким образом, алгоритм лечения гипергликемии, вызванной аллелисибом, следующий: препаратами первой линии являются сенситайзеры рецепторов инсулина — метформин и пиоглитазон, так как основная причина гипергликемии при лечении аллелисибом — резистентность к инсулину, ввиду того, что блокируется сам путь PI3K, который регулирует передачу сигнала от рецепторов инсулина. В качестве второй линии — ингибиторы НГЛТ-2, поскольку эти препараты действуют инсулин-независимо и посредством угнетения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах увеличивают ее экскрецию с мочой, в результате за счет гликозурии снижается уровень глюкозы в плазме. Однако следует контролировать кетоновые тела в моче по причине возможного развития кетоацидоза. Препараты, стимулирующие выработку инсулина, либо непосредственно сам инсулин не рекомендуется использовать, так как снижается эффективность аллелисиба. Но в некоторых случаях, например как в нашем, применение инсулина необходимо, чтобы вывести пациента из состояния кетоацидоза.

Начальная доза алпелисиба составляет 300 мг/сут. При необходимости она может быть снижена до 250, а затем до 200 мг/сут. Временная приостановка приема алпелисиба и возобновление приема в меньшей дозе из-за гипергликемии требуется при: развитии гипергликемии 3-й и 4-й степени (уровень ГПН >13,9 ммоль/л и ГПН >27,8 ммоль/л), а также при невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию. Алпелисиб повторно инициируется в более низкой дозе при достижении уровня ГПН <8,9 ммоль/л. Отмена алпелисиба из-за гипергликемии требуется при развитии диабетического кетоацидоза или невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию, после снижения дозы алпелисиба до 200 мг/сут [3].

В связи с основным побочным проявлением, гипергликемией, требуется тщательное изучение терапевтических комбинаций с алпелисибом, что позволит достичь значительной эффективности от антионкогенных свойств препарата без необходимости прерывания терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия осложнений на фоне лечения алпелисибом РМЖ является одной из важных проблем, требующей дальнейшего изучения и проведения дополнительных перспективных клинических исследований для определения оптимальной стратегии лечения гипергликемии в целях

предотвращения снижения дозы алпелисиба и прекращения лечения. Новые комбинации ингибиторов, используемые в терапии пациентов с раком молочной железы, могут открыть широкие терапевтические перспективы, особенно в случаях резистентности к гормональной монотерапии.

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. Кудяева Л.М. — обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи; Кудяева Л.М., Кожедуб Е.Е. — разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме; Купрышина В.О., Кожедуб Е.Е., Алиев Т.З. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, изучение разных групп пациентов, анализ полученных данных, подготовка списка литературы; Трошина Е.А. — научное редактирование статьи.

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

Согласие пациента. Информированное согласие от пациента добровольно получено и подписано на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

Благодарности. Выражаем благодарность своему научному руководителю Трошиной Екатерине Анатольевне за ценные советы при планировании научной работы и рекомендации по оформлению статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020. — 10(3s2). <https://rosoncowsweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors*. 2020; 10(3s2). <https://rosoncowsweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf>]
- Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):56-59. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32:208-217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>
- Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4452-61. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.4879>
- Goncalves MD, Farooki A. Management of Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor-Associated Hyperglycemia. *Integrative Cancer Therapies*. 2022;21. doi: <https://doi.org/10.1177/15347354211073163>
- Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia Associated With Targeted Oncologic Treatment: Mechanisms and Management. *Oncologist*. 2016 Nov;21(11):1326-1336. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0519>
- Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В. и др. Применение алпелисиба для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1 // *Фарматека*. — 2020. — Т. 27. — №7. — С. 15-23. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.7.15-23>
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-40. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(8):1001-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>
- Świderska E, Strycharz J, Wroblewski A, et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.80402>
- Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1001-1010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>
- Blow T, Hyde PN, Falcone JN, et al. Treating Alpelisib-Induced Hyperglycemia with Very Low Carbohydrate Diets and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Case Series. *Integr Cancer Ther*. 2021 Jan-Dec;20:15347354211032283. doi: <https://doi.org/10.1177/15347354211032283>
- Pesheva ED, Fadeev VV. Pioglitazone is a forgotten hypoglycemic drug with proven cardioprotective and nephroprotective properties. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):366-371. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200892>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кудаева Лана Муратовна [Kudaeva Lana Muratovna]**; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>;
e-mail: lkudaeva@mail.ru

Кожедуб Евгений Евгеньевич [Kozhedub Evgeniy Evgenievich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-1450>;
e-mail: kogedyb1@ya.ru

Купрышина Виктория Олеговна [Kupryshina Victoria Olegovna]; e-mail: 89031699285@mail.ru

Алиев Теймур Зейнал оглы [Aliyev Teymur Zeynal oglu]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>;
e-mail: timaliev118@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Кудаева Л.М., Кожедуб Е.Е., Алиев Т.З., Купрышина В.О., Трошина Е.А. Гипергликемия как побочный эффект алпелисиба: методы профилактики и лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 70-77.
doi: <https://doi.org/10.14341/probl13337>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kudaeva LM, Kozhedub EE, Kupryshina VO, Aliyev TZ, Troshina EA. Toxic manifestations of alpelisib in endocrinology. Description of the clinical case. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):70-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13337>

СИНДРОМ DICER1: КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ, ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ



© Е.Э. Новокрещенных^{1*}, А.А. Колодкина¹, О.Б. Безлепкина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром DICER1 является редким наследственным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим развитием доброкачественных и злокачественных образований преимущественно в детском и молодом возрасте. В основе данного синдрома лежит нарушение функции эндорибонуклеазы DICER1, играющей значительную роль в процессинге микроРНК с последующей регуляцией контроля экспрессии онкогенов и генов — супрессоров опухолевого роста. Клиническая картина дайсеропатий весьма разнообразна и может включать как эндокринные проявления (многоузловой зоб, высокодифференцированный рак щитовидной железы, стромальные опухоли яичников, бластомы гипофиза), так и неэндокринные образования (плевропульмональную бластому, кистозную нефрому, пинеобластому, рабдомиосаркому и другие). Возникновение соматических мутаций гена *DICER1* является результирующим этапом в патогенезе дайсеропатий, определяющим дальнейшее направление онкогенеза. В настоящее время синдром DICER1 диагностируется редко, что приводит к позднему выявлению составляющих заболевания у пациента, поздней диагностике новообразований, отсутствию семейного консультирования. Диагностика на ранних этапах заболевания, разработка программ скрининга при ведении данных пациентов позволяет минимизировать риски развития более злокачественных, агрессивных форм заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *DICER1*; многоузловой зоб; опухоли клеток Сертоли-Лейдига; бластома гипофиза; плевропульмональная бластома.

DICER1 SYNDROME: CLINICAL VARIETY ENDOCRINE MANIFESTATIONS AND FEATURES OF DIAGNOSTICS

© Evgeniya E. Novokreshennih^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Olga B. Bezlepina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

DICER1 syndrome is a rare genetic disorder with the progressive development of malignant and non-malignant diseases in childhood. The cause of this syndrome is a dysfunction of the endoribonuclease DICER1, which plays an important role in the processing of microRNAs with subsequent regulation of the control of the expression of oncogenes and tumor suppressor genes. Clinical manifestations of dyseropathies is very different and may include both endocrine manifestations – multinodular goiter, differentiated thyroid cancers, ovarian stromal tumors, pituitary blastoma, and non-endocrine formations — pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, pineoblastoma. The presence of somatic mutations of the *DICER1* gene is a resultant stage in the pathogenesis of dyseropathies, determining the further path of oncogenesis. At present, DICER1 syndrome is diagnosed extremely rarely, which leads to late detection of the components of the disease in the patient, late diagnosis of neoplasms, lack of family counseling. Diagnosis at the early stages of the disease, the development of screening programs for the management of these patients allows minimizing the risks of developing more malignant, aggressive forms of the disease.

KEYWORDS: *DICER1*; multinodular goiter; Sertoli–Leydig cell tumors; pituitary blastoma; pleuropulmonary blastoma.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром DICER1 представляет собой редкое ауто-сомно-доминантное заболевание, предрасполагающее к развитию злокачественных и доброкачественных образований [1].

Изначально было доказано, что ген *DICER1* играет важную роль в закладке легочной ткани в эмбриогенезе. Исследования, проведенные на мышиных моделях, доказывали, что выключение одной копии гена приводит к кистозной дилатации дыхательных путей, нарушению морфогенеза, которое напоминает раннюю стадию плевропульмональной бластомы. В 2009 г. были опубликова-

ны данные о результатах исследования в большой группе пациентов с плевропульмональной бластомой: всем пациентам исследовался ген *DICER1*, выбранный как ген-кандидат, дефект которого может приводить к данному заболеванию [2]. Гетерозиготные мутации в гене *DICER1* были обнаружены во всех обследованных семьях. В последующем были выявлены новые генетические ассоциации. Помимо плевропульмональной бластомы, были описаны «главные» проявления DICER1-синдрома: нефрокарцинома или кистозная нефрома, опухоли стромы полового тяжа (опухоли клеток Сертоли-Лейдига, опухоли гранулезы и арренобластомы), образования щитовидной железы, такие как многоузловой зоб, аденомы

или дифференцированный рак щитовидной железы, бластомы гипофиза и другие очень редко встречающиеся состояния — медуллоэпителиома, эмбриональная рабдомиосаркома шейки матки, хондромезенхимальная носовая гамартома, почечная саркома, пинеобластома и единичные описания опухоли Вильмса, семиномы и рака печени. Заболевание характеризуется ранним началом, до 40 лет, но чаще — в детском или подростковом возрасте.

Предполагаемая распространенность патогенных вариантов DICER1 в общей популяции составляет 1:10600, и из-за гетерогенных клинических особенностей и редкости этого синдрома его диагностика остается проблемой для клиницистов [3]. В онкологической популяции распространенность этого заболевания оценивается как 1:4600 [4, 5].

Первые симптомы появляются в первые два десятилетия жизни; существенных различий по полу или этническим группам нет [3, 6].

Ген DICER1 расположен на хромосоме 14q32.13 и кодирует белок массой около 200 кДа — эндорибонуклеазу семейства РНКаз III, участвующую в процессе производства и созревания большинства микроРНК (миРНК). МикроРНК (миРНК) являются небольшими некодирующими последовательностями РНК размером ~22 нуклеотида и, как известно, играют ключевую роль в посттранс-

крипционной регуляции матричной РНК (мРНК) [5, 7]. Являясь цитоплазматическими регуляторами экспрессии генов, микроРНК осуществляют посттранскрипционную регуляцию матричной РНК (мРНК) посредством ее деградации или трансляционной репрессии.

Предшественник микроРНК, первичная микроРНК (премиРНК), представляет собой последовательность размеров ~200 нуклеотидов, организованных в структуры «шпильки» из 60 нуклеотидов. Под воздействием нуклеарного фермента РНКазы III Drosha происходит отщепление «шпильки» с образованием предшественника микроРНК пре-микроРНК (премиРНК) с дальнейшей транспортировкой в цитоплазму с помощью экспортина 5 [8].

Цитоплазматический аналог фермента Drosha, РНКазы III Dicer осуществляет процессинг премиРНК с образованием дуплексов микроРНК (д-миРНК), состоящих из 18–22 нуклеотидов. В дальнейшем дуплекс микроРНК участвует в создании РНК-индуцированного комплекса выключения белка (RISC, RNA-induced silencing complex), представляющего собой сложную структуру, которая состоит из белков семейства Argonaute (AGO), РНК-связывающего белка транскрипционного ответа (TARBP2) и РНКазы III Dicer [9]. Данный комплекс, взаимодействуя с некодирующим участком 3'-конца матричной РНК (мРНК), приводит к предотвращению ее трансляции или полной деградации молекулы [10] (рис. 1).

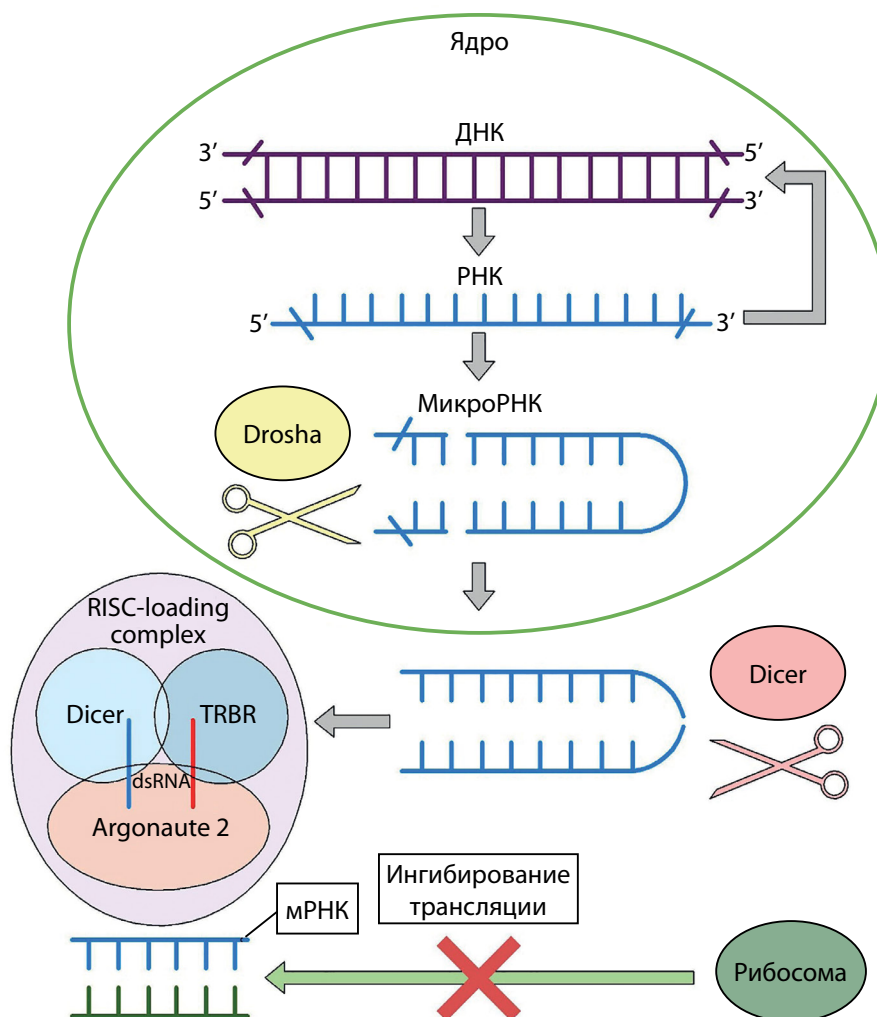


Рисунок 1. Механизм действия эндорибонуклеазы DICER1.

Таким образом, дерегуляция микроРНК имеет проонкогенный эффект: сверхэкспрессия одной микроРНК может ингибировать трансляцию белка гена — супрессора опухоли, в то время как подавление другой микроРНК может повышать уровень белка-онкогена [11–13]. В целом контроль экспрессии генов, опосредованных микроРНК, имеет решающее значение для реакции клеток на окислительный стресс, гипоксию и повреждение ДНК.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА DICER1

Клиническая картина дайсеропатий весьма вариабельна и может включать как эндокринные проявления — многоузловая гиперплазия щитовидной железы, стромальные опухоли яичников, бластома гипофиза, так и неэндокринные образования — плевроролечная бластома, кистозная нефрома, пинеобластома. Данные новообразования могут протекать как изолированно, так и в сочетании друг с другом.

Эндокринные проявления дайсеропатий

1. Многоузловой зоб

Многоузловой зоб, ассоциируемый с синдромом DICER1, является наиболее часто встречающимся компонентом данного синдрома. Быстро прогрессирующий рост узловых образований и высокий риск развития дифференцированного рака щитовидной железы у детей раннего возраста требует комплексного подхода и персонализированной тактики ведения данных пациентов.

По данным Khan et al., патологические изменения щитовидной железы были выявлены у 75% женщин и 17% мужчин с установленным синдромом DICER1 [14]. В структуре тиреопатий при синдроме DICER1 преобладает многоузловой зоб различной степени пролиферации, фолликулярные аденомы, реже встречается высококодифференцированный рак щитовидной железы — папиллярная и фолликулярная карциномы. Также сообщалось о случае выявления низкодифференцированной карциномы щитовидной железы в составе синдрома DICER1 [15].

До недавнего времени считалось, что при синдроме DICER1 вероятность развития злокачественных образований в составе многоузловой гиперплазии щитовидной железы весьма небольшая и соответствует выявлению высококодифференцированного рака щитовидной железы в общей популяции. Однако, по данным исследований, проведенных за последнее десятилетие, высококодифференцированный рак щитовидной железы при мутациях в гене DICER1 встречается в 16–18 раз чаще, чем в общей популяции [14]. Стоит отметить, что злокачественные поражения щитовидной железы при дайсеропатиях как правило имеют малую вероятность метастазирования в лимфатические узлы и относятся к клинической группе низкого риска возможного рецидива [16].

Патологические изменения щитовидной железы при синдроме DICER1 имеют характерную эхографическую картину с преобладанием в структуре тиреоидной ткани множественных образований (более трех) смешанной кистозно-солидной структуры, а также изоэхогенных солидных узлов. Для пациентов старшего возраста характерно наличие микро- и макрокальцинатов в структуре узловых образований [17].

Проведение тонкоигольной аспирационной биопсии является важным диагностическим методом для определения дальнейшей тактики ведения данных пациентов, однако ее возможности ограничены трудностями в осуществлении пункции абсолютно всех образований, учитывая многоузловой характер поражения. Как правило, в детской практике осуществляется биопсия 2–3 наиболее подозрительных образований, что не позволяет создать полноценную картину о цитологическом строении всей пораженной железы.

При цитологическом подтверждении наличия высококодифференцированного рака щитовидной железы, фолликулярной аденомы или же при большом объеме зоба, вызывающего компрессию трахеи и/или имеющего выраженный косметический дефект, методом выбора является хирургическое лечение. Учитывая тенденцию к быстрому росту узловых образований с высокой вероятностью развития злокачественного поражения, предпочтительнее проведение тиреоидэктомии. По данным литературы, пациентам с гемитиреоидэктомией по поводу многоузлового зоба в составе синдрома DICER1 в течение короткого периода требовалась повторная операция в объеме окончательной тиреоидэктомии в связи с прогрессирующим ростом узловых образований оставшейся доли щитовидной железы [14].

2. Опухоли стромы полового тяжа

Опухоли стромы полового тяжа относятся к злокачественным новообразованиям яичников, содержат клетки зернистой оболочки фолликулов, клетки внутренней соединительнотканной оболочки (тека-клетки), клетки Сертоли и Лейдига, фибробласты стромального происхождения. В составе синдрома чаще всего наблюдаются опухоли клеток Сертоли-Лейдига, реже — гранулезоклеточные опухоли ювенильного типа и арренобластомы. Опухоли могут образовываться как в одном, так и в обоих яичниках, а между возникновением опухолей может проходить несколько лет.

Опухоли клеток Сертоли-Лейдига являются достаточно редкими среди всех злокачественных образований яичников (менее 1%) [18], однако данные многочисленных исследований сообщают, что более 60% пациентов с Сертоли-Лейдига клеточными образованиями имели мутацию в гене *DICER1* [19, 20]. По данным de Kock et al., были изучены 34 пациента с подобными образованиями, и в 88% выявлены патологические изменения в гене *DICER1* [21].

Клиническая картина очень схожа с другими новообразованиями яичников; пациентки отмечают вздутие, боли в нижних отделах живота. В ряде случаев возникают признаки вирилизации за счет гиперпродукции андрогенов, такие как гирсутизм, барифония, появление большого количества акне, гипертрофия клитора. Данный вид новообразований в составе DICER1-синдрома развивается преимущественно в молодом возрасте, 75% установленных диагнозов приходится на диапазон от 12 до 25 лет.

Тактика лечения зависит от стадии заболевания, состояния капсулы, степени дифференцировки опухоли. При IA стадии заболевания стараются ограничиться односторонним удалением придатков матки. При недифференцированных опухолях необходимо проводить послеоперационную химиотерапию [20].

Ювенильные гранулезоклеточные опухоли могут быть различных размеров — от практически неопределяемых до заполняющих всю брюшную полость, часто кистозносолидного строения; причем кисты встречаются как одиночные, так и множественные, отмечаются очаги некроза и кровоизлияний. Клетки опухоли богаты цитоплазмой, ядра с неровной поверхностью и выраженной митотической активностью.

Клинически пациенты жалуются на боли в области живота, поясницы, чувство сдавления соседних органов. В случае возникновения гормональноактивных опухолей прослеживаются симптомы, обусловленные влиянием эстрогенов или андрогенов. В детском возрасте могут проявляться признаки преждевременного полового развития. В ряде случаев может наблюдаться картина «острого живота» из-за нарушения целостности капсулы опухоли и внутреннего кровотечения. Для диагностики используют определение уровней β -ХГЧ, АФП, ЛДГ, ингибина В. Для ингибина В доказана высокая специфичность. Заболевания чаще протекает благоприятно [21].

Арренобластома — это чрезвычайно редкая опухоль, возникающая из недифференцированной мезенхимы, что обуславливает ее бисексуальную потенцию. В связи с андрогенной стимуляцией у больных преобладают признаки вирилизации. В большинстве случаев опухоль доброкачественная, однако может быть и злокачественное течение. В связи с дефектами *DICER1* описано 2 пациента [22]. Опухоли обычно диагностируются на ранней стадии и требуют только хирургического лечения [22].

3. Бластома гипофиза

Бластома гипофиза — очень редкая и агрессивная, по-видимому, врожденная гипофизарная опухоль, одно из тяжелых проявлений *DICER1*-синдрома. В настоящее время это единственное заболевание, при котором объемное образование гипофиза обозначается термином «бластома», к данному гистологическому типу она отнесена потому, что имеет признаки эмбриональной ткани, в ней присутствует эпителий и железистая ткань, характерные для кармана Ратке, структурно напоминает аденогипофиз 10-12-й недели эмбриогенеза, когда выражена дифференцировка только кортикотрофов и соматотрофов.

В настоящее время в литературе описано 14 клинических случаев гипофизарной бластомы. Для всех пациентов был характерен ранний дебют заболевания — от 7 до 18 месяцев, что позволяет расценивать образование как врожденное [23]. Заболевания у всех пациентов проявлялось болезнью Кушинга, повышением уровня АКТГ и кортизола, офтальмоплегией, у одной пациентки отмечалась еще и клиника несахарного диабета [23]. В 40% случаев гипофизарная бластома оказалась летальной. Подробного описания причины летальности в литературе не указано, смерть пациентов наступала из-за локальных эффектов, опухоли вызывали повышенное внутричерепное давление, нарушение ликвородинамики и повреждение окружающих тканей, осложнений гиперкортизолизма. Отмечается склонность к рецидивированию заболевания [24].

Гипофизарная бластома — чрезвычайно редкая опухоль, патогномоничная для *DICER1*-синдрома. При отсутствии возможности провести молекулярно-генети-

ческое исследование таких пациентов надо обследовать и наблюдать как пациентов с синдромом предрасположенности к опухолям, обусловленными дефектом *DICER1*.

Неэндокринные проявления дайсеропатий

1. Плевропульмональная бластома

Плевропульмональная бластома является наиболее распространенным неэндокринным проявлением синдрома *DICER1* с прогрессирующим развитием в течение первых 4–5 лет жизни. В 2009 г. Hill et al. сообщили о первом описании мутации в гене *DICER1*, выявленной при семейной форме плевропульмональной бластомы [2]. По данным международного реестра плевропульмональных бластом, в 66% случаев были выявлены различные гетерозиготные варианты в гене *DICER1* [25].

Выделяют несколько вариантов плевропульмональных бластом, представляющих собой стадийное течение заболевания с постепенной прогрессией от доброкачественных кистозных в злокачественные солидные формы. I тип характеризуется множественным кистозным новообразованием, обладающим злокачественным потенциалом-трансформацией в следующие варианты плевропульмональных бластом. Ir тип (регрессирующий) также представляет собой кистозные разрастания, однако не содержит злокачественные клетки. II тип характеризуется сочетанием кистозных и солидных структур, а III тип состоит преимущественно из солидных злокачественных клеток. При II и III типах отмечается более агрессивный характер течения с большой вероятностью метастазирования преимущественно в головной мозг [26, 27].

Детям из групп риска рекомендовано проведение рентгенографии грудной клетки на первом году жизни с целью выявления возможных кистозных поражений легких. У пациентов с доказанной мутацией в гене *DICER1* необходимо проведение мультиспиральной компьютерной томографии легких до 9 месяцев жизни. В случае отсутствия визуализации патологии рекомендовано повторное исследование в возрасте 2,5 года, что предшествует пику заболеваемости плевропульмональных бластом II и III типов.

Кистозные новообразования при I и Ir (регрессирующем) типе требуют хирургического вмешательства и являются прогностически благоприятными — 5-летняя выживаемость составляет 91%. Кистозно-солидные и солидные бластомы при II и III типах подлежат как хирургическому, так и химиотерапевтическому лечению и имеют худший прогноз — 5-летняя выживаемость составляет 71 и 53% соответственно [28]. Раннее выявление плевропульмональных бластом позволяет провести своевременное радикальное хирургическое лечение и не допустить трансформацию в более злокачественные формы.

2. Кистозная нефрома

Кистозная нефрома представляет собой одностороннее доброкачественное образование почки, возникающее преимущественно в детском возрасте до 4 лет. Данная опухоль может быть представлена множественными кистозными разрастаниями, по своему строению напоминающими плевропульмональную бластому I типа, что подтверждает единый механизм развития образований [29]. По данным литературы, частота встречаемости

патогенных вариантов гена *DICER1* у пациентов с кистозными нефромами составляет около 70% [20].

Клинически кистозная нефрома проявляется увеличением объема живота вследствие разрастания объемного образования, также возможно появление болезненности в животе, гематурии. В некоторых случаях сообщалось о трансформации кистозной нефромы в анапластическую саркому почки [30, 31]. Хирургическое удаление отдельных кист в большинстве случаев не является эффективным вследствие большой вероятности рецидива [32]. Методом выбора хирургической тактики является проведение радикальной нефрэктомии.

3. Пинеобластома

Пинеобластома представляет собой высокоагрессивную злокачественную опухоль шишковидной железы головного мозга. Данное образование относится к примитивным нейроэктодермальным образованиям, частота встречаемости — менее 1% среди всех опухолей головного мозга [33]. Пинеобластомы обладают инфильтративным ростом, разрушая ткань среднего мозга, часто прорастают в мягкую мозговую оболочку с распространением в субарахноидальное пространство. Клинические проявления связаны с общемозговой симптоматикой — головная боль, головокружение, тошнота, рвота, а также быстрым присоединением гидроцефалии. Прогноз крайне неблагоприятный, учитывая высокую скорость метастазирования, выживаемость после выявления пинеобластомы не превышает 1 год. Помимо соматических мутаций *DICER1*, при пинеобластомах также были выявлены мутации в гене *DROSHA*, также связанных с нарушением функционирования микроРНК [34].

4. Назальная хондромезенхимальная гамартома

Назальная хондромезенхимальная гамартома является редкой доброкачественной опухолью синоназального тракта у детей. По данным литературы, зарегистрировано около 48 случаев, из них 18 у детей младше одного года. Средний возраст выявления — 9,6 года, также описано 6 случаев диагностики во взрослом возрасте [35].

Гамартома имеет смешанное морфологическое строение, состоит преимущественно из мезенхимального и хрящевого компонентов. Клинические проявления обусловлены вариантом локализации опухоли в полости носа или околоносовых пазухах и наличием компрессии близлежащих структур. Симптомы варьируются от заложенности носа и хронических синуситов до нарушения зрения, невралгии, головных болей.

По данным Mason et al., из 47 описанных ранее пациентов с хондромезенхимальной назальной гамартомой у 11 также была диагностирована плевропульмональная бластома, а у 5 из них — опухоли клеток Сертоли-Лейдига. Также у 1 пациента был выявлен многоузловой зоб, а другой наблюдался по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы [35]. В 2013 г. описан единственный случай трансформации хондромезенхимальной назальной гамартотомы в злокачественную форму [36]. Методом терапии является проведение полной хирургической резекции образования с целью предупреждения возможного рецидива.

По данным Stewart et al., у 6 из 8 обследованных пациентов с сочетанием плевропульмональной бластомы

и назальной хондромезенхимальной гамартотомы были выявлены мутации в гене *DICER1*, что позволяет рассматривать данное образование как часть клинического спектра дайсеропатий [37]. Учитывая выявление гамартотомы преимущественно у детей раннего возраста, данным пациентам необходимо проведение дальнейшего наблюдения и скрининга всех возможных компонентов синдрома *DICER1*.

5. Медуллоэпителиома цилиарного тела

Медуллоэпителиома представляет собой редкую врожденную эмбриональную опухоль, образующуюся из клеток эпителия цилиарного тела. Данное образование может встречаться как в педиатрической, так и во взрослой когорте пациентов, однако преимущественно выявляется на первом десятилетии жизни [38]. Учитывая низкую частоту встречаемости, отмечаются сложности в дифференциальной диагностике с другими внутриглазными образованиями, такими как ретинобластома, шваннома, а также воспалительная гранулема [39]. У большинства пациентов отмечается снижение остроты зрения, боль, лейкокория или образование в передней камере глаза. Также в дальнейшем возможно присоединение вторичных признаков — катаракты и глаукомы, что чаще всего и является причиной обращения к специалистам [40].

Медуллоэпителиома цилиарного тела может иметь как доброкачественный, так и злокачественный характер течения, и имеет тенденцию к метастазированию при распространении за пределы глазного яблока. Методами лечения при небольших размерах образования является криотерапия, хирургическая резекция, а также лучевая терапия. При больших распространенных опухолях, а также рецидивирующих образованиях методом выбора является энуклеация пораженного глаза [40].

По данным реестра плевропульмональных бластом [25], у 4 детей с патогенной мутацией гена *DICER1* диагностирована медуллоэпителиома цилиарного тела в возрасте 4, 6, 8 и 9 лет.

Молекулярные механизмы развития дайсеропатий

С момента первого описания патологических вариантов в гене *DICER1* в 2009 г. долгое время считалось, что наличие одной измененной копии гена достаточно для предрасположенности организма к избыточному опухолевому росту. Однако, по данным последних исследований, большое внимание уделяется описанию соматических мутаций гена *DICER1*, обнаруженных непосредственно в опухолевых тканях [33, 41].

В 1971 г. Кнудсоном была предложена так называемая «Гипотеза о двух попаданиях» [42], согласно которой предполагается, что для возникновения патологического процесса в организме необходимо наличие двух различных мутаций в каждой аллели, и что только одной мутации в единственной аллели недостаточно, чтобы вызвать образование опухоли. Наследуемая герминативная мутация как правило относительно безвредна, однако в тандеме со второй соматической мутацией может приводить к возникновению онкологического процесса. Таким образом, гипотеза двух попаданий характеризует механизм, с помощью которого происходит деактивация гена-супрессора опухолевого роста [43].

Таблица 1. Критерии диагностики синдрома DICER1

«Большие» критерии	«Малые» критерии
- Плевролегочные бластомы - Кисты легких в детском возрасте (множественные или двусторонние) - Грудная эмбриональная рабдомиосаркома - Кистозная нефрома - Саркомы мочевыделительного тракта - Сертоли-Лейдига клеточная опухоль яичников - Гинандробластома - Рабдомиосаркома тела или шейки матки - Многоузловой зоб или рак щитовидной железы у двух или более родственников первой степени родства или семейный анамнез синдрома DICER1 - Детский возраст возникновения многоузлового зоба или дифференцированного рака щитовидной железы - Носовая хондромезенхимальная гамартома - Пинеобластома - Бластома гипофиза	- Киста(кисты) легкого у взрослых - Ренальная киста (кисты) - Опухоль Вильмса - Многоузловой зоб или дифференцированный рак щитовидной железы у взрослого - Рабдомиосаркома (не легких и не органов малого таза) - Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли - Макроцефалия

Данная теория применима и к мутациям гена *DICER1*, и роли эндорибонуклазы Dicer как белка-онкосупрессора. Недавние исследования показали, что пациенты с синдромом DICER1 не только унаследовали патологические изменения в одной аллели гена *DICER1*, но также приобрели соматическую мутацию во второй аллели [22]. Безусловно, герминативные мутации гена *DICER1* предрасполагают организм к повышенному риску развития как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. Однако возникновение в ходе онкогенеза второй соматической мутации в другой аллели в тандеме с наследуемой мутацией может приводить к более агрессивным редким видам рака.

Данные соматические мутации были обнаружены в домене РНКазы IIIb гена *DICER1*, которые являются генетическими «горячими точками» для возникновения изменений нуклеотидных последовательностей [41, 44]. Эти мутации влияют на способность домена связывать ионы металлов, нарушая тем самым каталитический сайт фермента и, таким образом, снижая продукцию микроРНК.

По данным исследования Seki et al., из 11 пациентов с диагностированными плевропульмональными бластомами, ассоциированными с мутацией гена *DICER1*, у 8 также были выявлены мутации домена РНКазы IIIb *DICER1* [45].

При описании 10 пациенток с опухолями из клеток Сертоли-Лейдига в составе синдрома DICER1 у 6 из 10 (60%) были выявлены соматические мутации «горячих точек» гена *DICER1* [46]. Наличие соматических мутаций характеризовалось клиническими проявлениями гиперандрогенемии, вторичной аменореей, вирилизацией, тогда как у пациенток, имеющих только герминативную мутацию, данные симптомы отсутствовали.

Таким образом, возникновение соматических мутаций гена *DICER1* является результирующим этапом в патогенезе дайсеропатий, определяющим дальнейшее направление онкогенеза. Приобретение мутаций «горячих точек» домена РНКазы IIIb в процессе эмбриогенеза ведет к раннему развитию заболевания с обширным мультиорганным поражением [6].

Показания для молекулярно-генетической диагностики синдрома DICER1

Молекулярно-генетическую диагностику синдрома DICER1 рекомендовано проводить в случае наличия одного большого критерия или же двух и более второстепенных критериев (таблица 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За более чем десятилетнюю историю изучения синдрома DICER1 его проявления становятся все более многочисленными и распространенными. Широкий спектр клинических особенностей требует многопрофильного подхода и персонализированной тактики ведения пациентов. Молекулярно-генетическое исследование гена *DICER1* в педиатрической практике необходимо проводить в случае сочетания двух или более признаков дайсеропатий, а также при диагностике многоузловой быстро прогрессирующей гиперплазии щитовидной железы в детском и молодом возрасте, и при наличии отягощенного наследственного анамнеза — выявлении у родственников первой степени родства объемных образований различных локализаций (щитовидная железа, легкие, яичники, почки) преимущественно в раннем возрасте. Ранняя диагностика и планирование эффективного скрининга всех возможных проявлений дайсеропатий позволяет избежать трансформации в злокачественные формы заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках темы государственного задания 123021000039-3 «Молекулярно-генетические маркеры стратификации риска прогрессирования/рецидива рака щитовидной железы».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Robertson J, Jorczyk C, Oxford J. DICER1 Syndrome: DICER1 Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;10(5):143. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10050143>
- Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. DICER1 Mutations in Familial Pleuropulmonary Blastoma. *Science* (80-). 2009;325(5943):965-965. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1174334>
- Kim J, Field A, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of DICER1 pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer*. 2017;141(10):2030-2036. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30907>
- Kim J, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of germline DICER1 pathogenic variation in cancer populations. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(3). doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.555>
- González IA, Stewart DR, Schultz KAP, Field AP, Hill DA, Dehner LP. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol*. 2022;35(1):4-22. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00905-8>
- Brenneman M, et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-offunction mutations during development determines phenotype in pleuropulmonary blastoma / DICER1 syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model // *F1000Res*. 2018;4:214. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.6746.2>
- Zhang J, et al. Dysregulation of microRNA biosynthesis enzyme Dicer plays an important role in gastric cancer progression // *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1702-1707. doi: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-90>
- Hammond SM. Dicing and slicing: The core machinery of the RNA interference pathway // *FEBS Letters*. 2005;579(26):5822-5829. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.079>
- Murray MJ, et al. Serum levels of mature microRNAs in DICER1- mutated pleuropulmonary blastoma // *Oncogenesis*. 2014;3(2):e87-e87. doi: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.1>
- Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions // *IJMS*. 2016;17(10):1712. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17101712>
- Zhang L, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006;103(24):9136-9141. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0508889103>
- Song M-S, Rossi JJ. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity // *Biochemical Journal*. 2017;474(10):1603-1618. doi: <https://doi.org/10.1042/bcj20160759>
- Thunders M, Delahunt B. Gene of the month: DICER1: ruler and controller // *J Clin Pathol*. 2021;74(2):69-72. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207203>
- Khan NE, et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the DICER1 Syndrome: A Family-Based Cohort Study // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(5):1614-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2016-2954>
- Chernock RD, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations // *Modern Pathology*. 2020;33(7):1264-1274. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0458-7>
- Wasserman JD, et al. DICER1 Mutations Are Frequent in Adolescent-Onset Papillary Thyroid Carcinoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(5):2009-2015. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-02698>
- Niedziela M, Muchantef K, Foulkes WD. Ultrasound features of multinodular goiter in DICER1 syndrome // *Sci Rep*. 2022;12(1):15888. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19709-0>
- Nwogu LC, et al. Retiform Sertoli-Leydig Cell Tumor in a 38-Year-Old Woman: A Case Report, Retrospective Review, and Review of Current Literature // *Case Reports in Pathology*. 2017;2017:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/3421832>
- Conlon N, et al. A survey of DICER1 hotspot mutations in ovarian and testicular sex cord-stromal tumors // *Modern Pathology*. 2015;28(12):1603-1612. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.115>
- Cai S, et al. Multimorbidity and Genetic Characteristics of DICER1 Syndrome Based on Systematic Review // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017;39(5):355-361. doi: <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000000715>
- De Kock L, et al. DICER1 Mutations Are Consistently Present in Moderately and Poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors // *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(9):1178-1187. doi: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000895>
- Schultz KAP, et al. DICER1 and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies // *Clinical Cancer Research*. 2018;24(10):2251-2261. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3089>
- Pronin VS, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin EV. Modern classifications of pituitary neuroendocrine tumors // *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):48-64. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-48-64>
- Liu APY, et al. Clinical Outcomes and Complications of Pituitary Blastoma // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(2):351-363. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa857>
- The International Pleuropulmonary Blastoma Registry. <http://www.ppbregistry.org>. Accessed 27 May 2016
- Fosdal MB. Pleuropulmonary Blastoma // *J Pediatr Oncol Nurs*. 2008;25(6):295-302. doi: <https://doi.org/10.1177/1043454208323292>
- Priest JR, et al. Cerebral metastasis and other central nervous system complications of pleuropulmonary blastoma // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 49, № 3. P. 266-273. doi: <https://doi.org/10.1002/mbc.20937>
- Messinger YH, et al. Pleuropulmonary blastoma: A report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry // *Cancer*. 2015;121(2):276-285. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29032>
- Bahubeshi A, et al. Germline DICER1 mutations and familial cystic nephroma // *Journal of Medical Genetics*. 2010;47(12):863-866. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.081216>
- Doros LA, et al. DICER1 mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to DICER1-renal sarcoma // *Modern Pathology*. 2014;27(9):1267-1280. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.242>
- Wu MK, et al. Anaplastic sarcomas of the kidney are characterized by DICER1 mutations // *Modern Pathology*. 2018;31(1):169-178. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.100>
- Bastian PJ, et al. Local recurrence of a unilateral cystic nephroma // *Int J Urol*. 2004;11(5):329-331. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2004.00787.x>
- De Kock L, et al. Germ-line and somatic DICER1 mutations in pineoblastoma // *Acta Neuropathol*. 2014;128(4):583-595. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1318-7>
- Sabbaghian N, et al. Germline DICER1 mutation and associated loss of heterozygosity in a pineoblastoma // *J Med Genet*. 2012;49(7):417-419. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100898>
- Mason KA, et al. Nasal Chondromesenchymal Hamartoma (NCMH): a systematic review of the literature with a new case report // *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg*. 2015;44(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/s40463-015-0077-3>
- Li Y, Yang QX, Tian XT, Li B, Li Z. Malignant transformation of nasal chondromesenchymal hamartoma in adult: a case report and review of the literature // *Histology and Histopathology*. 2013;28:337-344. doi: <https://doi.org/10.14670/hh-28.337>

37. Stewart DR, et al. Nasal chondromesenchymal hamartomas arise secondary to germline and somatic mutations of DICER1 in the pleuropulmonary blastoma tumor predisposition disorder // *Hum Genet.* 2014;133(11):1443-1450. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1474-9>
38. Kaliki S, et al. Ciliary Body Medulloepithelioma: analysis of 41 cases // *Ophthalmology.* 2013;120(12):2552-2559. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2013.05.015>
39. Saakyan SV, et al. Malignant medulloepithelioma mimicking retinoblastoma — clinical and morphological case analysis and cell culture experience // *Vestn. oftalmol.* 2016;132(6):64. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132664-69>
40. Tadepalli S, et al. Intraocular medulloepithelioma — A review of clinical features, DICER1 mutation, and management // *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):755. doi: https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_845_19
41. Anglesio M, et al. Cancer-associated somatic DICER1 hotspot mutations cause defective miRNA processing and reverse-strand expression bias to predominantly mature 3p strands through loss of 5p strand cleavage // *J. Pathol.* 2013;229(3):400-409. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4135>
42. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1971;68(4):820-823. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
43. Davis J, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2016;65:185-194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017>
44. De Kock L, et al. Deep Sequencing Reveals Spatially Distributed Distinct Hot Spot Mutations in DICER1-Related Multinodular Goiter // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(10):3637-3645. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1328>
45. Seki M, et al. Biallelic DICER1 Mutations in Sporadic Pleuropulmonary Blastoma // *Cancer Research.* 2014;74(10):2742-2749. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2470>
46. Kato N, et al. DICER1 hotspot mutations in ovarian Sertoli-Leydig cell tumors: a potential association with androgenic effects // *Human Pathology.* 2017;59:41-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.09.005>

Рукопись получена: 13.10.2023. Одобрена к публикации: 29.11.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Новокрещенных Евгения Эдуардовна [Evgeniya E. Novokreshennih];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7548>; SPIN-код: 2213-1513; e-mail: novokreshennih.e@endocrincentr.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б. Синдром DICER1: клиническая гетерогенность, эндокринные проявления и особенности диагностики // *Проблемы эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 78-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13383>

TO CITE THIS ARTICLE:

Novokreshennih EE, Kolodkina AA, Bezlepkina OB. DICER1 syndrome: clinical variety endocrine manifestations and features of diagnostics. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(2):78-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13383>

СИНДРОМ ВИДЕМАНА-РАУТЕНШТРАУХА. ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



© А.Л. Кунгурцева*, А.В. Попович, Ю.В. Тихонович, А.В. Витебская

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

Синдром Видемана-Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром) — ультраорфанное заболевание из группы синдромов преждевременного старения с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированный с мутациями в генах *POLR3A*, *POLR3B* и *POLR3GL*, кодирующих РНК-полимеразу III. Частота заболевания в настоящее время неизвестна. Мы представляем первое в Российской Федерации клиническое описание пациента 7 лет 6 месяцев с синдромом Видемана-Раутенштрауха (компаунд-гетерозиготные мутации в гене *POLR3A*) с прогероидными чертами, адентией, задержкой роста (SDS роста -3,41, SDS скорости роста -2,47), дефицитом массы тела (SDS ИМТ -6,20) и генерализованной липодистрофией. В статье представлено наблюдение пациента на протяжении 1,5 года, рассмотрен мировой опыт динамического наблюдения пациентов с неонатальным прогероидным синдромом, дифференциальная диагностика, а также даны рекомендации по ведению пациентов с данным заболеванием. Учитывая отсутствие на сегодняшний день специфического лечения, пациенты наблюдаются многопрофильной командой врачей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неонатальный прогероидный синдром, синдром Видемана-Раутенштрауха, синдром преждевременного старения, РНК-полимераза III.

WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH SYNDROME. THE FIRST DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE IN THE RUSSIAN FEDERATION

© Anastasiia L. Kungurtseva*, Anastasiia V. Popovich, Yulia V. Tikhonovich, Alisa V. Vitebskaya

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

Wiedemann-Rautenstrauch syndrome (neonatal progeroid syndrome) is an ultra-orphan disease from the group of premature aging syndromes with an autosomal recessive type of inheritance associated with mutations in the *POLR3A*, *POLR3B*, and *POLR3GL* genes encoding RNA polymerase III. The incidence of the disease is currently unknown. We present the first clinical description in Russian Federation of a patient 7 years 6 months old with Wiedemann-Rautenstrauch syndrome (compound heterozygous mutations in *POLR3A* gene) with progeroid features, adentia, growth retardation (height SDS -3,41, height velocity SDS -2,47), underweight (BMI SDS -6,20), and generalized lipodystrophy. The article presents the observation of the patient for 1.5 years, the world experience of dynamic follow-up of patients with neonatal progeroid syndrome, differential diagnosis, as well as recommendations for the management of patients with this syndrome. Given the lack of specific treatment to date, patients are observed by a multidisciplinary team of physicians.

KEYWORDS: neonatal progeroid syndrome; Wiedemann-Rautenstrauch syndrome; premature aging syndrome; RNA polymerase III.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Видемана-Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром) — ультраорфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированное с мутациями в генах *POLR3A*, *POLR3B* и *POLR3GL*, характеризующееся врожденной липодистрофией, прогероидными чертами лица и преждевременным старением. Это самый редкий из синдромов преждевременного старения и одно из самых редких заболеваний в мире (на сегодняшний день описано около 30 пациентов) [1–5].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка от первой физиологической беременности, неродственных здоровых родителей, рожденная

на 37-й неделе путем кесарева сечения. С 24-й недели беременности отмечалась выраженная задержка внутриутробного развития (ЗВУР), подтвержденная при повторных УЗИ. На 31-й неделе беременности проведено МРТ плода — выявлено шейно-окципитальное интракorpоральное менингоцеле на фоне аномалии развития краниовертебральных костных структур, вторичного расширения краниальных отделов позвоночного канала; олигоамнион (маловодие).

При рождении у пациентки зафиксированы низкие весовые показатели (при оценке с учетом срока гестации): длина — 46 см (SDS длины -0,93), масса тела — 1840 г (SDS массы тела при рождении -2,73). В первые сутки жизни при объективном осмотре обращало на себя внимание отсутствие подкожно-жировой клетчатки, гидроцефальная форма черепа с резко выраженной венозной сетью во всех отделах, микрогнатия нижней челюсти;

присутствовал верхний резец верхней челюсти, самостоятельно выпавший на вторые сутки жизни.

Кариотип 46, XX, нормальный женский.

На третьи сутки жизни проведено МРТ головного мозга — данных за менингоэнцефалоцеле не получено, выявлены признаки наружной гидроцефалии.

Девочка была выписана из роддома на 10-е сутки с массой 1837 г.

В дальнейшем пациентка наблюдалась по месту жительства. Сохранялись выраженная задержка роста и тяжелый дефицит массы тела (рис. 1: пациентка в возрасте 1 года 3 месяцев). Отмечалась задержка моторного и психо-речевого развития. При изучении медицинской документации обращают на себя внимание частые (каждые 2–3 месяца) тяжелые обструктивные бронхиты, девочка дважды переболела двусторонней пневмонией. При проведении повторного МРТ головного мозга в возрасте 11 месяцев выявлены аномалия Арнольда-Киари 1 типа; смешанная, с преобладанием внутренней, гидроцефалия; умеренно выраженный перивентрикулярный отек головного мозга; аномалия развития затылочной кости с дефектом задних отделов большого затылочного отверстия.

В 2018 г. (3 года 5 месяцев) девочка впервые была проконсультирована генетиком, на основании объективного осмотра был заподозрен синдром Хатчинсона-Гилфорда и рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

В апреле 2022 г. (6 лет 4 месяцев) девочка была впервые госпитализирована в детское эндокринологическое отделение. При поступлении: рост — 99 см (SDS роста -3,14), скорость роста — 5,8 см/год (SDS скорости роста -1,24), вес — 10 кг, ИМТ — 10,20 кг/м² (SDS ИМТ —5,49) (рис. 2: график роста; рис.3: график ИМТ).



Рисунок 1. Пациентка в возрасте 1 года 3 месяцев.

При объективном осмотре отмечалась генерализованная липодистрофия с изолированными участками перераспределения подкожно-жировой клетчатки в области шеи, наружных половых органов, копчиковой области и стоп; ограничение подвижности тазобедренных суставов, контрактуры межфаланговых суставов кистей; прогероидные черты лица (гидроцефальная форма черепа с выраженной венозной сетью, выступающие

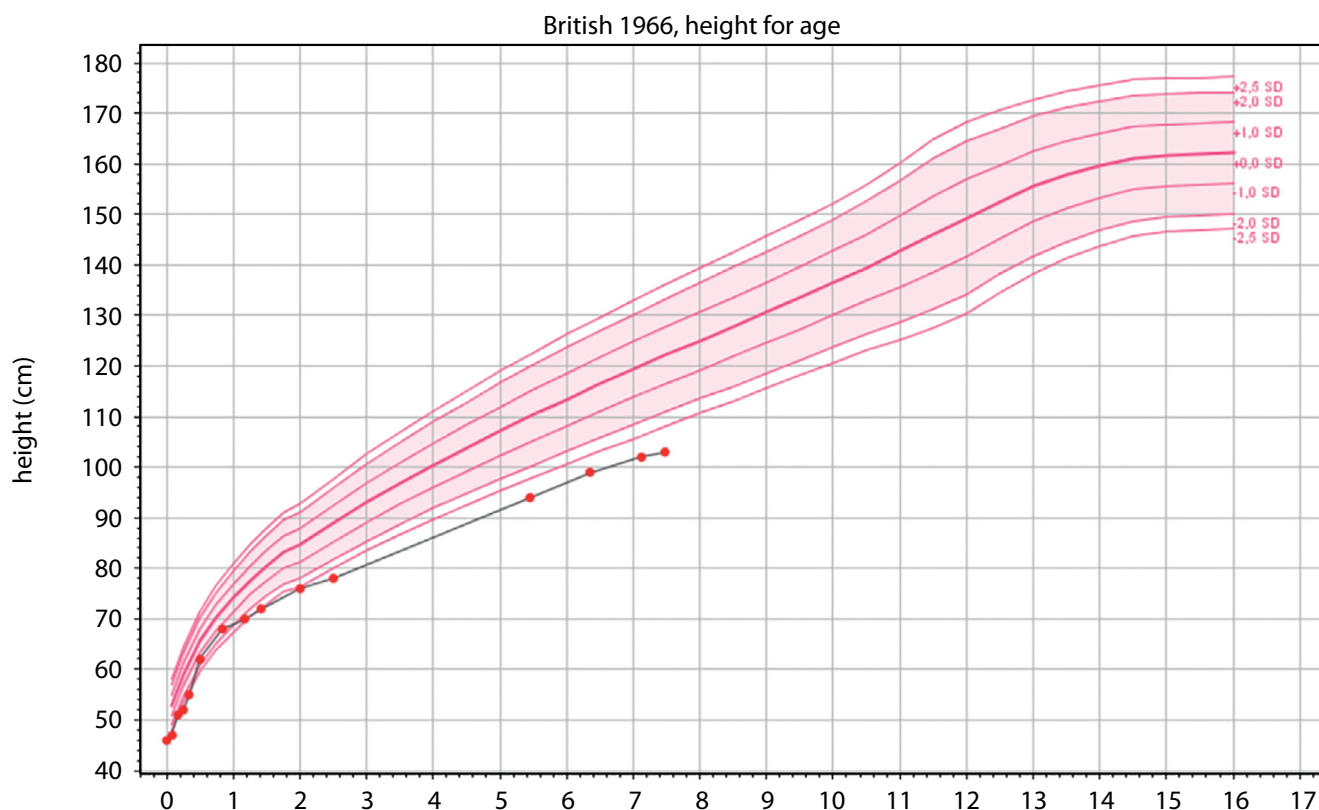


Рисунок 2. График роста.

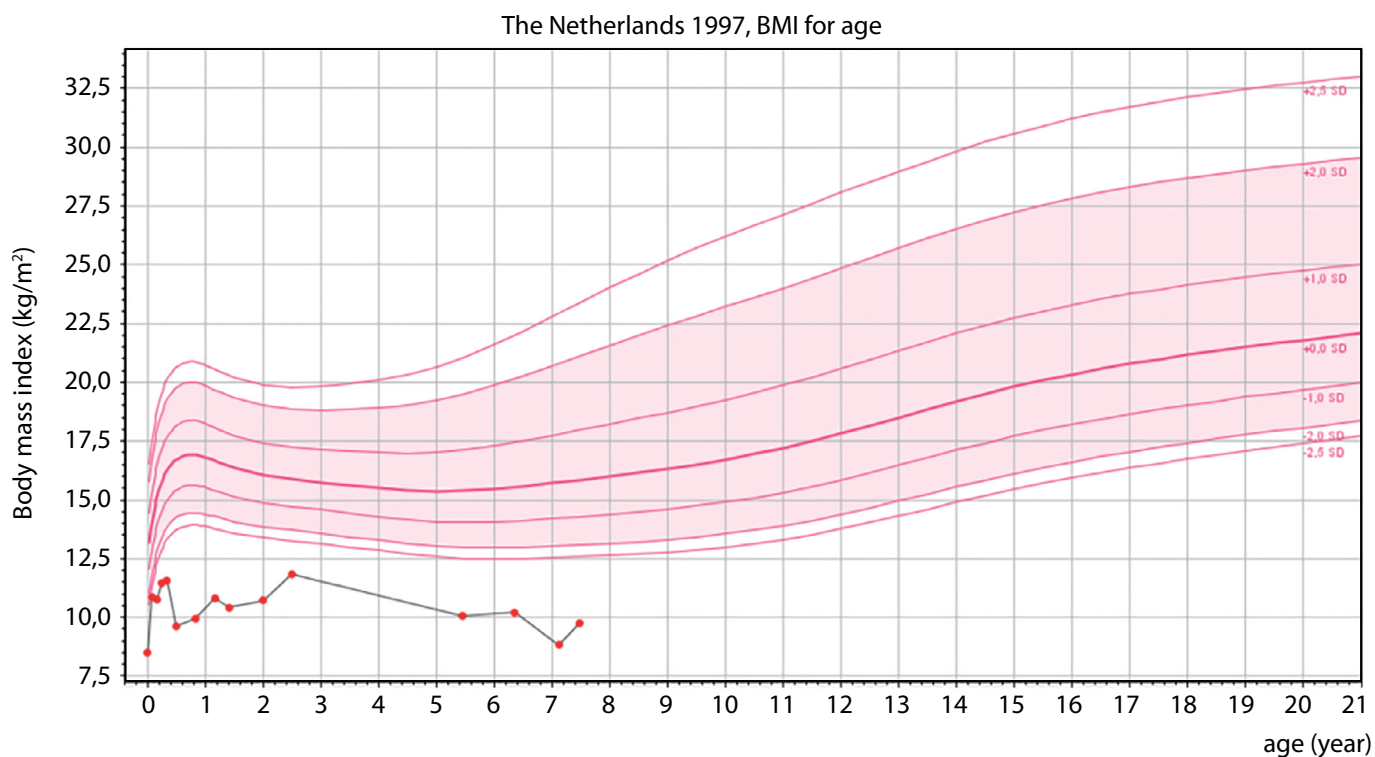


Рисунок 3. График ИМТ.

массивные лобные бугры, треугольное лицо с гипоплазией средней и нижней трети лица, редкие брови и ресницы, клювовидный нос, адентия, длинный язык), гипотрихоз волосистой части головы, поперечная ладонная складка справа. Половые органы сформированы по жен-

скому типу, правильно. Половое развитие по Таннеру 1 (рис. 4: пациентка в возрасте 6 лет 5 месяцев; рис. 5: изолированный участок перераспределения подкожно-жировой клетчатки в копчиковой области; рис. 6: поперечная ладонная складка справа).



Рисунок 4. Пациентка в возрасте 6 лет 5 месяцев.



Рисунок 5. Изолированный участок перераспределения подкожно-жировой клетчатки в копчиковой области.



Рисунок 6. Поперечная ладонная складка справа.

На основании данных анамнеза и фенотипа был диагностирован синдром Видемана-Раутенштрауха. Диагноз был подтвержден после выявления патогенных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *POLR3A*.

В условиях отделения было проведено лабораторно-инструментальное обследование и консультации смежных специалистов. Результаты лабораторных исследований (общеклинические анализы крови, мочи и кала, биохимический анализ крови, исследование гормональных показателей) — в пределах нормальных значений. Липидный профиль — в пределах референсных значений. При проведении УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, ЭхоКГ, УЗ-доплерографии в дуплексном/импульсном режимах парных сосудов патологии не выявлено. По данным ЭКГ, зафиксирована умеренная синусовая тахикардия (133 удара в минуту).

При осмотре травматологом-ортопедом был выявлен диспластический тип строения позвоночника, нарушение осанки по сколиотическому типу (угроза формирования S-образного сколиоза), сгибательные контрактуры тазобедренных и коленных суставов, а также заподозрен распространенный остеопороз.

По результатам консультации невролога, подтверждены ранее диагностированные аномалия Арнольда-Киари 1 типа, *spina bifida C1*, дизартрия.

Пациентка также проконсультирована дерматологом (выявлен ирритантный дерматит в области кистей), офтальмологом (диагностированы ангиопатия сетчатки, периферический ангиоспазм, гиперметропия слабой степени, астигматизм), гастроэнтерологом (хронический запор).

В июне 2022 г., с целью исключения *POLR3A*-ассоциированной гипомиелинизирующей лейкодистрофии, повторно проведено МРТ головного мозга. По результатам выявлены признаки умеренно выраженной гипотрофической наружной и симметричной внутренней гидроцефалии и врожденной остеоневральной аномалии развития кранио-цервикального сочленения.

При повторной госпитализации в июне 2023 г. (7 лет 6 месяцев) отмечалось прогрессирование задержки

роста и дефицита массы тела. Рост — 103 см (SDS роста -3,41), скорость роста — 3,64 см/год (SDS скорости роста -2,47), вес — 10,35 кг, ИМТ — 9,71 кг/м² (SDS ИМТ -6,20), половое развитие по Таннеру 1 (рис. 2–3). По результатам расширенного общеклинического анализа крови, мочи и кала, биохимического анализа крови, коагулограммы клинически значимых отклонений не выявлено. В липидном профиле отмечалась тенденция к гипохолестеринемии и незначительная гипертриглицеридемия (при оценке в соответствии с возрастными нормативами): холестерин общий — 3,15–3,44 ммоль/л (N 3,26–5,30), триглицериды — 1,28–1,51 ммоль/л (N 0,40–1,24), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 0,73–1,14 ммоль/л (N 0,93–1,89), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 1,73–2,18 ммоль/л (N 1,76–3,63), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — 0,58–0,69 ммоль/л (N 0,19–0,77).

Гормональные показатели — в пределах нормальных значений: тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,63 мкМЕ/мл (N 0,4–4,0); тироксин свободный (свТ4) — 12,9 пмоль/л (N 12,5–21,5); кортизол — 202 нмоль/л (N 68,2–537); пролактин — 285 мкМЕ/мл (N 102–496); ИФР-1 — 160 нг/мл (N 78–281), SDS ИФР: +1,16. Выявлена недостаточность витамина Д (25(ОН)D — 25,9 нг/мл (норма — выше 30), несмотря на прием холекальциферола в профилактической дозе 1 000 МЕ в сутки.

Проведено исследование специфических маркеров к целиакии: титры антител к дезаминированным пептидам глиадина IgA и IgG, АТ к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG — в пределах нормальных значений; данных за целиакию не получено.

По результатам инструментальных методов обследования (УЗИ почек, щитовидной железы, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗ-доплерографии в дуплексном/импульсном режимах парных сосудов, ЭЭГ) клинических значимых отклонений не выявлено. На УЗИ органов брюшной полости визуализировалось умеренное количество мезентериальных лимфатических узлов максимальным размером до 14x10,6 мм.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, под бифуркацией между средостением и позвоночником

определялось дополнительное образование размерами 41х22х3 мм, не усиливающееся при контрастировании, что расценено как лимфатический узел.

Костный возраст — 6 лет (при паспортном возрасте 7 лет 6 месяцев). С целью оценки минеральной плотности костной ткани проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника — выявлен остеопороз (Z-критерий -3,8).

Учитывая частые бронхиты в анамнезе, проведено исследование функции внешнего дыхания (спирометрия): акустический компонент работы дыхания в нормальном частотном диапазоне, после сальбутамола — без существенной динамики, данных за активный бронхолегочный процесс нет.

По результатам обследования пациентка проконсультирована смежными специалистами. Помимо фенотипических особенностей, адентии и липодистрофии, отмечались следующие изменения.

- **Офтальмологические:** ангиопатия сетчатки; астигматизм; энтропион; помутнение роговицы на левом глазу.
- **Неврологические:** врожденная остеоневральная аномалия развития кранио-цервикального сочленения; аномалия Арнольда-Киари 1 типа; spina bifida C1; дизартрия.
- **Ортопедические:** диспластический тип строения позвоночника; нарушение осанки по сколиотическому типу; сгибательные контрактуры межфаланговых суставов кистей; сгибательные контрактуры коленных суставов (отмечается уменьшение контрактур в тазобедренных суставах, улучшение осанки по сравнению с апрелем 2022 г.); остеопороз.
- **Гастроэнтерологические:** реактивные изменения поджелудочной железы; лимфофолликулярная гиперплазия подвздошной кишки; стеатоз печени.

В настоящее время девочка имеет абсолютно сохраненные интеллектуальные способности (умеет хорошо считать, писать, знает наизусть песни), развитую мелкую моторику (собирает мелкий бисер, мелкую мозаику, умеет плести маленькие косички), готовится к поступлению

в школу. Активно занимается с логопедом, нейропсихологом, преподавателем по вокалу (рис. 7: развитие мелкой моторики у пациентки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первое описание пациентов с неонатальным прогероидным синдромом датируется 1977 г., когда Раутенштраух опубликовал клинические случаи двух сестер, рожденных с липодистрофией и прогероидными чертами лица [6]. Через 2 года, в 1979 г., Видеман описал двух неродственных мальчиков с врожденными прогероидными чертами лица и множественными пороками развития [7]. В 1979 г. Видеман и Раутенштраух объединили эти описания, назвав заболевание неонатальным прогероидным синдромом, а позднее это состояние стало упоминаться в литературе как синдром Видемана-Раутенштрауха (СВР) [8].

Большинство описанных клинических примеров СВР, как и в случае нашей пациентки, ассоциировано с биаллельными мутациями в гене *POLR3A* (локализованный на хромосоме 10q22.3), однако в последние годы появились также описания пациентов с аналогичными клиническими проявлениями при биаллельных мутациях в генах *POLR3B* (локализованный на хромосоме 12q23.3) и *POLR3GL* (локализованный на хромосоме 1q21.1) [3, 9–11]. Все перечисленные гены кодируют РНК-полимеразу III, которая представляет собой ДНК-направленную РНК-полимеразу, осуществляющую транскрипцию генов, кодирующих малые РНК (рибосомальная 5S РНК, тРНК, U6 малая ядерная РНК и митохондриальная РНК-процессинговая РНК), необходимые для роста клеток, регуляции транскрипции, процессинга и трансляции РНК [3, 9–13].

Первичная диагностика неонатального прогероидного синдрома возможна еще во внутриутробном периоде. В 1992 г. Castiñeyra G. и соавт. выделили ультразвуковые особенности плода с синдромом Видемана-Раутенштрауха и описали, что до срока 16–18 недель плод развивается соответственно сроку гестации, а после 18–20 недель



Рисунок 7. Развитие мелкой моторики у пациентки.

отмечается тяжелая задержка темпов роста, особенно выраженное отставание бипариентального и брюшного размеров, маловодие [14]. У нашей пациентки тяжелая ЗВУР была диагностирована на 24-й неделе гестации при проведении планового скрининга, что согласуется с литературными данными; однако, помимо маловодия, при обследовании были выявлены также краниовертебральные деформации.

При рождении все пациенты с СВР имеют низкие росто-весовые показатели и характерный фенотип. Все исследователи обращают внимание на псевдогидроцефалию с широким передним родничком, ярко-выраженными венами скальпа, редкими и тонкими волосами; треугольную форму лица с тонкой, морщинистой и гиперпигментированной кожей (в единичных описаниях отмечались также пятна цвета «кофе с молоком»), часто пораженной атопическим дерматитом; вдавленную переносицу, клювовидный кончик носа, низко посаженные уши и короткую шею; длинные пальцы рук и ног, мышечную гипотонию. Большинство детей рождаются с генерализованной липодистрофией с единичными локализациями подкожно-жировой клетчатки в грудной, абдоминальной, ягодичной, щечной областях, однако в настоящее время описаны случаи потери подкожно-жировой клетчатки в течение первого года жизни [15–21]. Важно отметить, что у наблюдаемой нами девочки типичный фенотип, но ее особенностью является наличие не описанной у других пациентов поперечной складки на правой ладони (рис. 6).

У большинства детей с СВР, как и у нашей пациентки, при рождении имеются неонатальные резцы, однако в течение первых 4–6 месяцев жизни зубы быстро разрушаются, и дальнейшее прорезывание зубов замедляется или, чаще всего, полностью отсутствует [22].

В течение дальнейшей жизни у всех пациентов сохраняется тяжелый дефицит веса и прогрессирующая задержка роста. После 1,5–2 лет типично формирование контрактур мелких суставов, а после 6–7 лет присоединяются контрактуры больших суставов и деформации позвоночника — кифосколиоз [15, 18–20]. Прогрессирование всех этих изменений мы наблюдаем у нашей пациентки.

Для многих пациентов с СВР типичны низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), незначительная гиперпролактинемия. В связи с наличием генерализованной липодистрофии особое внимание уделяется нарушениям липидного обмена (гиполипидемии), есть описания дислипидемии в раннем неонатальном периоде [15, 16, 18]. В то же время метаболические нарушения, связанные с нарушением углеводного обмена, единичны [23]. У нашей пациентки отмечается незначительная гипохолестеринемия и гипертриглицеридемия. Уровень ИФР-1 в настоящее время в пределах возрастных значений.

При рентгенологическом обследовании обычно выявляется отставание костного возраста более чем на 2 года (в нашем случае — на 1,5 года). По результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника у большинства пациентов отмечается значительное снижение минеральной плотности костной ткани, однако в настоящее время невозможно точно говорить об истинном остеопорозе ввиду отсутствия референсных ин-

тервалов для пациентов с прогерией и прогероидными синдромами. Несмотря на низкие показатели плотности костной ткани, на сегодняшний день предполагается, что риск переломов у данных пациентов эквивалентен тому, что отмечается у здоровых детей [16].

Дифференциальная диагностика неонатального прогероидного синдрома проводится с синдромом Хатчинсона-Гилфорда, синдромом Фонтейна и Марфано-прогероидной липодистрофией [24–30].

При рождении пациенты с СВР имеют схожие клинические проявления с больными, у которых диагностированы синдром Фонтейна и Марфано-прогероидная липодистрофия: ЗВУР, прогероидные черты лица, липодистрофии, зубные аномалии. Однако данные заболевания имеют и существенные отличительные особенности. При синдроме Фонтейна у пациентов отмечается врожденный генерализованный гипертрихоз лица и тела, пороки развития дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Для Марфано-прогероидной липодистрофии характерны частичные проявления классического синдрома Марфана: ускоренный рост (при нарастающем дефиците веса), пороки сердечно-сосудистой системы, аномалии органов зрения и другие [31–34].

Отличительной особенностью синдрома Хатчинсона-Гилфорда, также часто называемого детской прогерией, являются нормальные росто-весовые показатели и отсутствие прогероидных черт при рождении. Первые клинические проявления отмечаются в 9–12 месяцев: выпадение волос до универсальной алопеции, потеря подкожно-жировой клетчатки, изменение фенотипа, склеродермоподобные изменения кожи. Для пациентов типичны нарушения углеводного и липидного обмена [34–35].

Учитывая наличие тяжелой задержки роста, липодистрофии, прогероидных черт лица и контрактур суставов, на первичной консультации врачом-генетиком у нашей пациентки был заподозрен более распространенный и известный синдром Хатчинсона-Гилфорда. Окончательный диагноз был установлен только по результатам молекулярно-генетического исследования.

Прогноз для жизни при СВР неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни пациентов в большинстве случаев составляет от 7 месяцев до 2 лет, однако в литературе присутствуют описания пациентов подросткового возраста, а также одного больного 27 лет [23]. По данным Rautenstrauch T. и соавт., внешний вид с возрастом остается неизменным. Пациенты чаще всего умирают от сепсиса, вызванного аспирационной или бактериальной пневмонией [36].

Отсутствие подкожно-жировой клетчатки, дефицит массы тела и скелетные особенности требуют дополнительного ухода, что достаточно подробно разработано для синдрома Хатчинсона-Гилфорда и может быть предложено пациентам с СВР. Учитывая сложности в наборе веса, к привычному рациону рекомендовано добавление лечебного питания на основе смесей с гидролизированным белком. Пациенты нуждаются в длительной логопедической коррекции дизартрии с целью улучшения функции речи. Следует отдавать предпочтение одежде из хлопка или материалов, не раздражающих чувствительную тонкую кожу. При ношении обуви — обязательное использование ортопедических стелек.

Рекомендовано выбирать стулья с мягким сидением/подушками. В осенне-зимнее время года следует носить одежду с дополнительным утеплением, так как пациенты с генерализованной липодистрофией быстро замерзают [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, ввиду ограниченного количества пациентов в мире и короткого периода наблюдения, не выработаны единые подходы к диагностике и коррекции осложнений заболевания [12].

В представленном клиническом случае пациентка имеет типичные для синдрома Видемана-Раутенштрауха фенотипические черты и клинические проявления. Учитывая наш и мировой опыт, пациентам с СВР может быть рекомендован следующий скрининг.

1. Контроль антропометрических показателей (рост, вес).
2. Контроль липидного профиля (холестерин общий, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности).
3. С целью исключения нарушений углеводного обмена — контроль глюкозы крови и гликированного гемоглобина.
4. Учитывая особенности питания, с целью исключения железодефицитной анемии, целесообразно, помимо общеклинического анализа крови, проводить исследование сывороточного железа и ферритина крови.
5. Контроль ЭКГ, ЭхоКГ.
6. С целью оценки функции внешнего дыхания — проведение спирометрии/спирометрической функциональной пробы с бронхолитиком короткого действия.

7. С целью исключения *POLR3A*-ассоциированной гипомиелинизирующей лейкодистрофии — проведение МРТ головного мозга.
8. С целью диагностики и оценки поражения суставов при контрактурах — рентгенография больших и малых суставов (при наличии показаний).
9. Консультации смежных специалистов: детского эндокринолога невролога, травматолога-ортопеда, гастроэнтеролога.

По нашему мнению, лечение и наблюдение подобных пациентов наиболее эффективно, если осуществляется многопрофильной командой врачей.

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. Кунгурцева А.Л. — вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание статьи; Попович А.В. — получение и анализ данных; Тихонович Ю.В. — получение и анализ данных; Витебская А.В. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащие изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Toriello HV. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(4):256-7. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.27.4.256>
2. Paolacci S, Bertola D, Franco J, et al. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: A phenotype analysis. *Am J Med Genet A.* 2017;173(7):1763-1772. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38246>
3. Temel SG, Ergoren MC, Manara E, et al. Unique combination and in silico modeling of biallelic *POLR3A* variants as a cause of Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(12):1675-1680. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0673-1>
4. Bernard G, Vanderver A. *POLR3-Related Leukodystrophy*. 2012 Aug 2 [updated 2017 May 11]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023
5. Dinleyici EC, Tekin N, Dinleyici M, Aksit MA. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(6):591-6
6. Rautenstrauch T, Snigula F, Krieg T, et al. Progeria: A cell culture study and clinical report of familial incidence. *Eur J Pediatr.* 1977;124:101–111.
7. Wiedemann, H.R. An unidentified neonatal progeroid syndrome: Follow-up report. *Eur J Pediatr.* 1979;130:65–70.
8. Stoll C, Labay F, Geisert J, Alembik Y. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. A case report and review of the literature. *Genet Couns.* 1998;9(2):119-24
9. Báez-Becerra CT, Valencia-Rincón E, Velásquez-Méndez K, et al. Nucleolar disruption, activation of P53 and premature senescence in *POLR3A*-mutated Wiedemann-Rautenstrauch syndrome fibroblasts. *Mech Ageing Dev.* 2020;192:111360. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111360>
10. Beauregard-Lacroix E, Salian S, Kim H, Ehresmann S, et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann-Rautenstrauch syndrome, is associated with a nonsense variant in *POLR3GL*. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(4):461-468. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0539-6>
11. Lessel D, Ozel AB, Campbell SE, et al. Analyses of LMNA-negative juvenile progeroid cases confirms biallelic *POLR3A* mutations in Wiedemann-Rautenstrauch-like syndrome and expands the phenotypic spectrum of *PYCR1* mutations. *Hum Genet.* 2018;137(11-12):921-939. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1957-1>
12. Wambach JA, Wegner DJ, Patni N, et al. Bi-allelic *POLR3A* Loss-of-Function Variants Cause Autosomal-Recessive Wiedemann-Rautenstrauch Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2018;103(6):968-975. doi: [v10.1016/j.ajhg.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.010)
13. Vannini A, Ringel R, Kusser AG, et al. Molecular basis of RNA polymerase III transcription repression by Maf1. *Cell.* 2010;143(1):59-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.002>
14. Castiñeyra G, Panal M, Lopez Presas H, et al. Two sibs with Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: possibilities of prenatal diagnosis by ultrasound. *J Med Genet.* 1992;29(6):434-6. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.29.6.434>
15. Hou JW. Natural course of neonatal progeroid syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(3):102-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60044-9](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60044-9)
16. Dinleyici EC, Tekin N, Dinleyici M, Aksit MA. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(6):591-6

17. Hoppen T, Naumann A, Theile U, Rister M. Geschwisterpaar mit neonatalem progeroidem Syndrom (Wiedemann-Rautenstrauch) [Siblings with neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch)]. *Klin Padiatr.* 2004;216(2):70-1. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-44895>
18. O'Neill B, Simha V, Kotha V, Garg A. Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(13):1421-30. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31840>
19. Nowaczyk MJ, Hughes HE, Costa T, Clarke JT. Severe prenatal growth retardation, dysmorphic features, pigmentary retinopathy, and generalized absence of subcutaneous tissues: a new entity? *Clin Dysmorphol.* 1998;7(4):263-8. doi: <https://doi.org/10.1097/00019605-199810000-00005>
20. Bitoun P, Lachassine E, Sellier N, et al. The Wiedemann-Rautenstrauch neonatal progeroid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 1995;4(3):239-45
21. Rabah M, Shawky, Heba Salah Abd-Elkhalek, Shimaa Gad, Neveen S. Seifeldin. Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch syndrome) in an Egyptian child with premature loss of teeth, and café au lait skin patches. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, Volume 13, Issue 2, 2012, Pages 227-231, ISSN: 1110-8630
22. Toriello HV. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(4):256-7. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.27.4.256>
23. Thorey F, Jäger M, Sella K, Krauspe R, Wild A. Kyphoskoliose beim Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom (neonatales Progerie Syndrom) [Kyphoscoliosis in Wiedemann-Rautenstrauch-syndrome (neonatal progeroid syndrome)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2003;141(3):341-4. German. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-40084>
24. DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr.* 1972;80(4):697-724
25. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic Dysfunction in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Cells.* 2020;9(2):395
26. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(5):591
27. Jacquinet A, Verloes A, Callewaert B et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur J Med Genet.* 2014;57(5):230-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.012>
28. Passarge E, Robinson P, Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1244-1247.
29. Braddock SR, Ardinger HH, Yang CS, Paschal BM, Hall BD. Petty syndrome and Fontaine-Farriaux syndrome: Delineation of a single syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(7):1718-23. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33468>
30. Lally S, Walsh N, Kenny J, et al. Fontaine progeroid syndrome-A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(9):e6291. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6291>
31. Jacquinet A, Verloes A, Callewaert B, et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3' end of FBN1 gene. *Eur J Med Genet.* 2014 Apr;57(5):230-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.02.012>
32. Passarge E, Robinson P, Graul-Neumann L. Marfanoid-progeroid-lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1244-1247.
33. Braddock SR, Ardinger HH, Yang CS, Paschal BM, Hall BD. Petty syndrome and Fontaine-Farriaux syndrome: Delineation of a single syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(7):1718-23. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33468>
34. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic Dysfunction in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Cells.* 2020;9(2):395
35. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(5):591
36. Rautenstrauch T, Snigula F, Wiedemann HR. Neonatales progeroides Syndrom (Wiedemann-Rautenstrauch). Eine follow-up-Studie [Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch). A follow-up study]. *Klin Padiatr.* 1994;206(6):440-3. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1046647>
37. The Progeria Handbook «A Guide for Families & Health Care Providers of Children with Progeria», 2nd Edition, www.progeriaresearch.org

Рукопись получена: 31.08.2023. Одобрена к публикации: 08.10.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кунгурцева Анастасия Леонидовна [Anastasiia L. Kungurtseva]**; адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 Trubetskaya St., bld.2, 119991, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7363-3093>; SPIN-код: 9092-6990; e-mail: kungurtseva.al@mail.ru

Попович Анастасия Владимировна [Anastasiia V. Popovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9660-8795>; SPIN-код: 3241-4064; e-mail: krutova_nastasya@mail.ru

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; SPIN-код: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; SPIN-код: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Кунгурцева А.Л., Попович А.В., Тихонович Ю.В., Витебская А.В. Синдром Видемана-Раутенштрауха. Первое описание клинического случая в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 86-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13369>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kungurtseva AL, Popovich AV, Tikhonovich YV, Vitebskaya AV. Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. The first description of a clinical case in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(2):86-93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13369>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ IGG4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РЕБЕНКА 6 ЛЕТ



© А.А. Колодкина, Н.А. Зубкова, Л.С. Урусова, С.П. Бондаренко*, Д.Н. Бровин, А.В. Аникиев, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

IgG4-связанное заболевание — это редкая хроническая патология, проявляющаяся лимфоплазмочитарной инфильтрацией одного или нескольких органов, формированием муароподобного фиброза, отеком тканей и повышением IgG4 в крови. Данное заболевание было выделено в самостоятельную нозологическую единицу только в 2001 г. Заболеваемость составляет менее 1 на 100 000 человек в год. При IgG4-связанном заболевании может поражаться практически любой орган. Связь тиреоидита Риделя с IgG4-связанными заболеваниями была установлена в 2010 г. Тиреоидит Риделя является крайне редким воспалительным заболеванием щитовидной железы, особенно у детей. Диагностика осложняется нетипичным течением и отсутствием характерных симптомов. В мире описано менее 300 клинических случаев заболевания, из них всего два у детей. В статье представлен клинический случай тиреоидита Риделя у 6-летнего мальчика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреоидит Риделя у ребенка; IgG4-связанное заболевание; щитовидная железа.

THE CLINICAL CASE OF IGG4-RELATED THYROID DISEASE IN A 6-YEAR-OLD CHILD

© Anna A. Kolodkina, Natalia A. Zubkova, Liliya S. Urusova, Sofia P. Bondarenko*, Dmitriy N. Brovin, Alexander V. Anikiev, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

IgG4-related disease is a rare chronic pathology manifested by lymphoplasmacytic infiltration of one or more organs, the formation of storiform fibrosis, tissue edema, and an increase of IgG4 in the blood. This disease was singled out as an independent nosological unit only in 2001. The incidence is less than 1 in 100,000 people per year. Almost any organ can be affected in IgG4-related disease. The association of Riedel's thyroiditis with IgG4 was established in 2010.

Riedel's thyroiditis is an extremely rare inflammatory disease of the thyroid gland, which diagnosis is complicated by an atypical course and the absence of characteristic symptoms. Less than 300 clinical cases of the disease have been described in the world, only two from them were in children. This article presents a clinical case of a 6-year-old boy with Riedel's thyroiditis.

KEYWORDS: riedel's thyroiditis in a child; IgG4-related disease; thyroid gland.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тиреоидит Риделя (ТР) — это редкое воспалительное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), проявляющееся ее постепенным увеличением и замещением соединительной тканью, что сопровождается компрессией лежащих органов [1].

Впервые ТР описан Бернхардом Риделем в 1896 г. [2]. ТР проявляется прогрессирующим фиброзом, что приводит к разрушению фолликулярных клеток и полному замещению ткани щитовидной железы, вызывая ее уплотнение. Соединительная ткань может распространяться за пределы капсулы ЩЖ, прорастая в окружающие структуры, в том числе сосуды, паращитовидные железы, трахею, пищевод. Клинически для заболевания характерны: болевой синдром, «каменистая» плотность железы, одышка, дисфагия, охриплость голоса, гипотиреоз, гипопаратиреоз [3]. Однако на ранних стадиях заболевания клинические проявления могут отсутствовать [1, 3].

Этиология ТР до конца не ясна, но преобладание IgG4-позитивных плазматических клеток в гистологических образцах ЩЖ при ТР позволило включить данное заболевание в структуру IgG4-связанных заболеваний [4].

IgG4-связанное заболевание было впервые описано в 2001 г. у 20 пациентов со склерозирующим панкреатитом, у которых наблюдался повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови [5]. Впоследствии ряд заболеваний, имеющих сходные клинические и лабораторные особенности, включая болезнь Микулича, аутоиммунный панкреатит, холецистит, склерозирующий холангит, гипопизит, тиреоидит Риделя, опухоль Кюттнера, интерстициальный пневмонит, интерстициальный нефрит, ретроперитонеальный фиброз и аортит, были объединены в одно понятие — «IgG4-связанные заболевания» [6–10].

Впервые тиреоидит Риделя был отнесен к IgG4-связанным заболеваниям Dahlgren M. и соавт. в 2010 г., когда у 3 пациентов в послеоперационном материале щитовидной железы с помощью иммуногистохимического

исследования были обнаружены IgG4-позитивные плазматические клетки [7].

В отечественной литературе первая публикация, посвященная лечению IgG4-связанных заболеваний, датирована 2016 г. и принадлежит Соколу Е.В. и соавт. [11]. В 2017 г. Юкина М.Ю. и соавт. опубликовали литературный обзор, посвященный аутоиммунной эндокринной патологии, связанной с IgG4, а именно заболеваниям гипопаратиреоидизма, поджелудочной железы и щитовидной железы [12]. В 2020 г. Румянцевым П.О. и соавт. опубликован литературный обзор, включивший в себя вопросы этиологии, классификации, иммунопатогенеза, клинической картины, диагностики и лечения IgG4-связанных заболеваний [13].

IgG4-связанное заболевание может поражать практически любой орган, поэтому симптомы зависят от области поражения, а тяжесть заболевания может варьировать. У 60–90% пациентов наблюдается поражение двух и более органов [14]. Заболевание может манифестировать одновременно в нескольких органах или постепенно, вовлекая один орган за другим, что требует тщательного наблюдения за пациентом [13].

У детей преимущественно поражается один орган, чаще других встречается орбитопатия, реже заболевание является системным. Описаны случаи аутоиммунного панкреатита 1 типа, сиалоаденита, заболевания легких, лимфаденопатии, склерозирующего холангита, тиреоидита Риделя, дакриoadенита, мезентерита, гипертрофического пахименингита [15].

Преимущественно клинические проявления IgG4-связанного заболевания носят подострый характер из-за прогрессирующего увеличения органов, и в ряде случаев заболевание выявляется случайно во время диагностических исследований. В 40% случаев у пациентов с IgG4-связанным заболеванием имеется отягощенный аллергологический анамнез (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит) [13, 14].

Патогенез IgG4-связанных заболеваний до конца не известен, специфические аутоантитела не выявлены. К настоящему моменту с уверенностью можно утверждать, что IgG4 в патогенезе IgG4-связанного заболевания не является «центральной игрой» и сам по себе не участвует в тканевом воспалении. Однако IgG4 может активировать цитотоксические Т-лимфоциты, которые представляют основу тканевого воспалительного инфильтрата при IgG4-связанном заболевании. В фазу воспаления происходит клональная экспансия патогенных В-клеток и цитотоксических Т-клеток, которые накапливаются в тканях и секретируют профибротические молекулы (цитокины, хемокины), одновременно привлекая другие клетки (моноциты, миофибробласты, дендритные клетки, макрофаги) в очаг воспаления и способствуют развитию фиброза. В дальнейшем лимфоцитарные инфильтраты замещаются соединительной тканью, что в конечном итоге приводит к нарушению функции пораженного органа [16, 17].

В 2011 г. группа японских исследователей из разных областей медицины во главе с Umehara предложила критерии диагностики IgG4-связанных заболеваний [18]. После этого в мире было зарегистрировано множество случаев IgG4-связанных заболеваний, диагностированных по данным критериям. Вместе с тем в клинической практике возник ряд трудностей, включая проведение биопсии органов и оценку уровня сывороточного IgG4 [18].

Через 9 лет, в 2020 г., учитывая многолетний клинический опыт, Umehara и соавт. предложили обновленные критерии комплексной диагностики [19].

Критерии диагностики IgG4-связанных заболеваний делятся на 3 группы [19].

1. *Клинические или радиологические критерии:* наличие узлового образования, диффузного или локального отека в пораженном органе; характерно наличие «плюс»-тканей.
2. *Серологические критерии:* уровень IgG4 в сыворотке крови выше 135 мг/дл (референсное значение 10–135 мг/дл).
3. *Гистологические критерии:* положительный результат по двум из трех гистологических критериев — 1) лимфоплазмочитарный инфильтрат с фиброзом; 2) соотношение IgG4-позитивных плазматических клеток к IgG-позитивным плазматическим клеткам более 40% и количество IgG4-позитивных плазматических клеток более 10 в поле зрения; 3) муароподобный фиброз или облитерирующий фиброз.

При наличии всех трех критериев диагноз «IgG4-связанное заболевание» сомнений не вызывает, при положительных 1 и 3 критериях диагноз вероятен, при положительных 1 и 2 критериях — диагноз возможен. У пациентов с вероятным или возможным диагнозом и наличием органоспецифических симптомов заболевания диагноз «IgG4-связанное заболевание» считается установленным [19].

Повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови выше нормативных значений наблюдается у 70–80% пациентов. Однако данный критерий неспецифичен: повышенный уровень IgG4 может наблюдаться у 5% людей без IgG4-связанного заболевания, а также у 10% пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, инфекционными и воспалительными заболеваниями. Вовлечение нескольких органов связано с более высокой концентрацией IgG4 в крови. Нормальные уровни IgG4 не исключают наличие IgG4-связанного заболевания. При IgG4-связанном заболевании титры сывороточных ANA (антиядерных антител) положительны в 50% случаев, и повышенный ревматоидный фактор выявляется у 20% пациентов [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик 6 лет впервые поступил в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2022 г. с жалобами на узловое образование в щитовидной железе (ЩЖ), выявленное случайно при обследовании по поводу рецидивирующей ангины. По данным УЗ-исследования ЩЖ, проведенном по месту жительства, в верхней половине левой доли выявлено образование с гипоэхогенными включениями и микрокальцинатами.

При поступлении у пациента не было жалоб на боль в области шеи, пальпаторно узловое образование не определялось.

По данным УЗ-исследования ЩЖ, в верхней трети левой доли визуализировалось образование размерами 1,6х1,0х0,9 см с нечеткими контурами, смешанной структуры, преимущественно пониженной эхогенности с умеренным кровотоком по периферии и гиперэхогенными

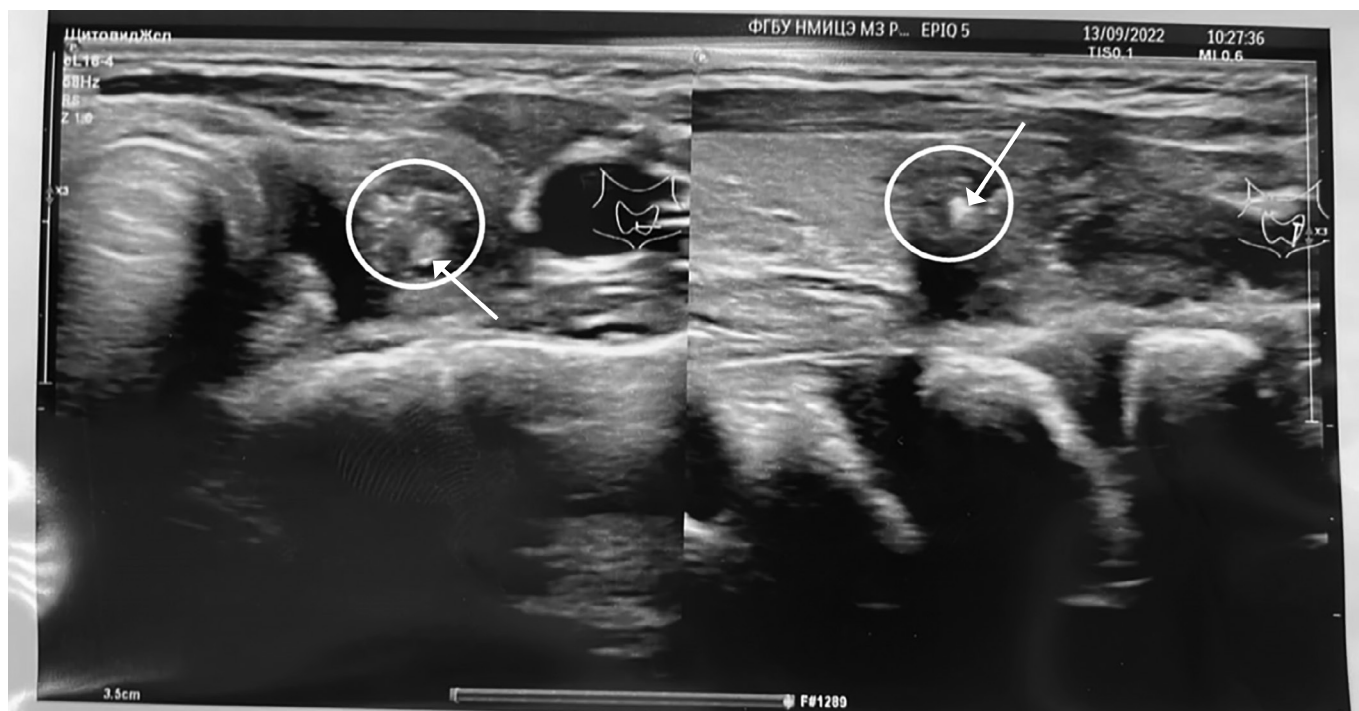


Рисунок 1. Узел в левой доле щитовидной железы (обведен) с гиперэхогенными включениями от 0,1 до 0,5 см (указаны стрелками).

включениями от 0,1 до 0,5 см, EU-TIRADS 5 (рис. 1), объем ЩЖ составлял 3,4 см³. По ходу сосудистых пучков определялись множественные лимфатические узлы диаметром до 0,6 см без видимых изменений.

В гормональном профиле отмечался эутиреоз: ТТГ — 2,37 мМЕ/л (0,64–5,76), свТ4 — 14,73 пмоль/л (11,2–18,6), свТ3 — 5,6 пмоль/л (2,5–9,2). Уровень кальцитонина — 3,29 пг/мл (0–11,6), титр АТ ТПО — 0,33 МЕ/мл (0–5,6). В общем анализе крови отсутствовали признаки воспаления: лейкоциты — $7,14 \times 10^9$ кл/л ($5\text{--}12 \times 10^9$), СОЭ — 10 мм/час (2–15).

По данным тонкоигльной аспирационной биопсии узла, обнаружено большое количество гигантских многоядерных клеток и укрупненных клеток фолликулярно-

го эпителия щитовидной железы с признаками атипии, с напластованиями ядер, лежащих преимущественно разрозненно, что свидетельствовало о фолликулярном образовании, подозрительном в отношении злокачественного (Bethesda-V).

Учитывая полученные результаты исследований, мальчик был переведен в хирургическое отделение для проведения оперативного лечения.

При интраоперационной ревизии левая доля ЩЖ была увеличена, плотная, хрящевидной консистенции, белесоватого цвета, бугристая, в ее составе было узловое образование 1,5 см (рис. 2А), с прорастанием в окружающие претрахеальные мышцы и гортань. Изменения в левой доле были расценены как инвазивный

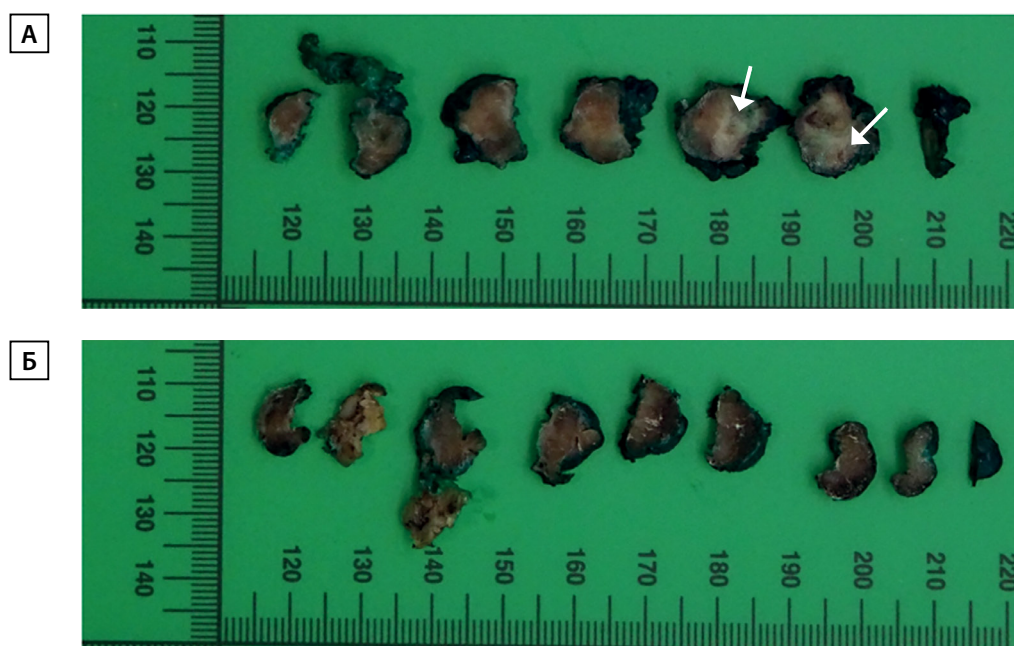


Рисунок 2. А. Макропрепарат левой доли щитовидной железы. Стрелками указан очаг фиброзных изменений. Б. Макропрепарат правой доли щитовидной железы. Структура не изменена.

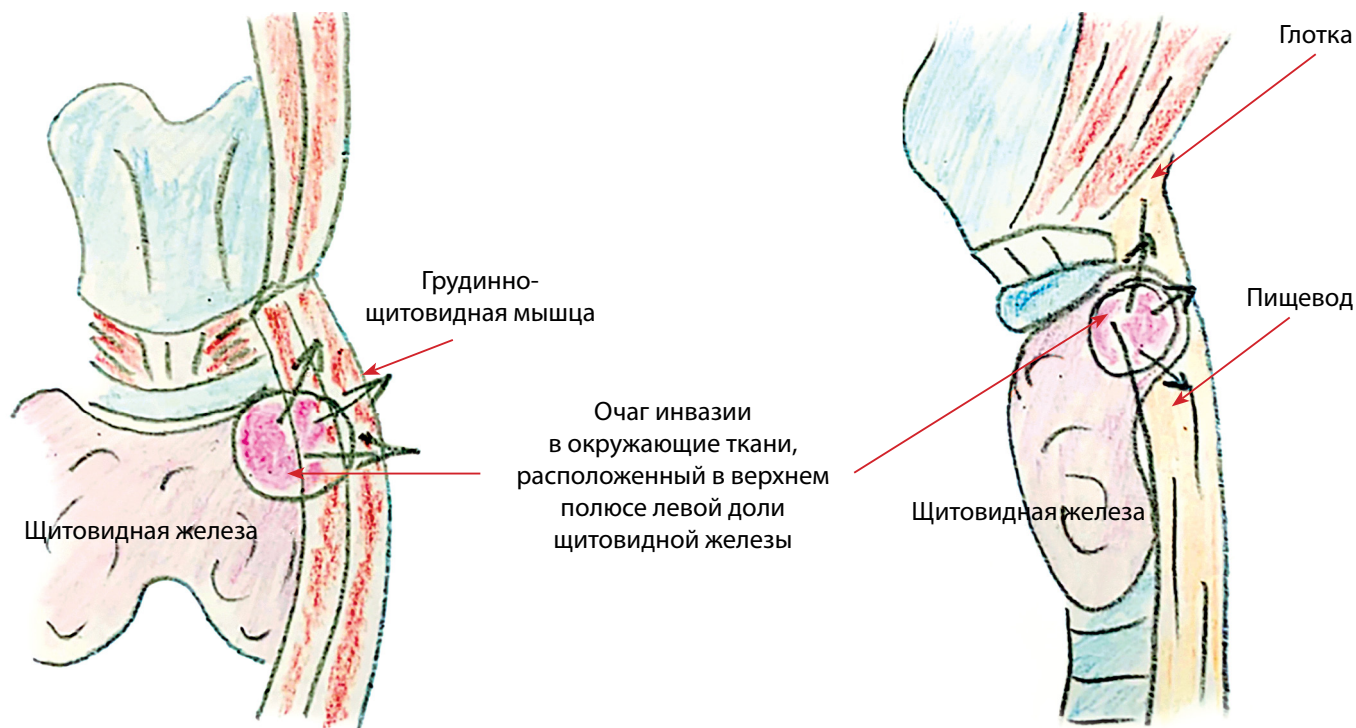


Рисунок 3. Схематичное изображение прорастания фиброзной ткани в окружающие структуры шеи.

рак щитовидной железы с прорастанием в окружающие мягкие ткани шеи. Операция проходила с техническими сложностями ввиду сращения левой доли ЩЖ с пищеводом. Правая доля ЩЖ была эластической консистенции, обычного цвета (рис. 2Б). Паратрахеальные лимфоузлы центральной зоны были увеличены, овоидной формы, макроскопически не изменены. Выполнена тиреоидэктомия с вовлеченными в процесс окружающими мягкими тканями (рис. 3), центральная лимфаденэктомия.

При морфологическом исследовании в левой доле щитовидной железы данных за опухолевый рост не получено, обнаружен обширный участок фиброза с наличием гранулематозного воспаления с гигантскими многоядерными клетками, лимфоцитами с примесью нейтрофилов, а также элементы участка протока с щелевидным просветом, выстланного многослойным эпителием среди лейкоцитарного инфильтрата (рис. 4).

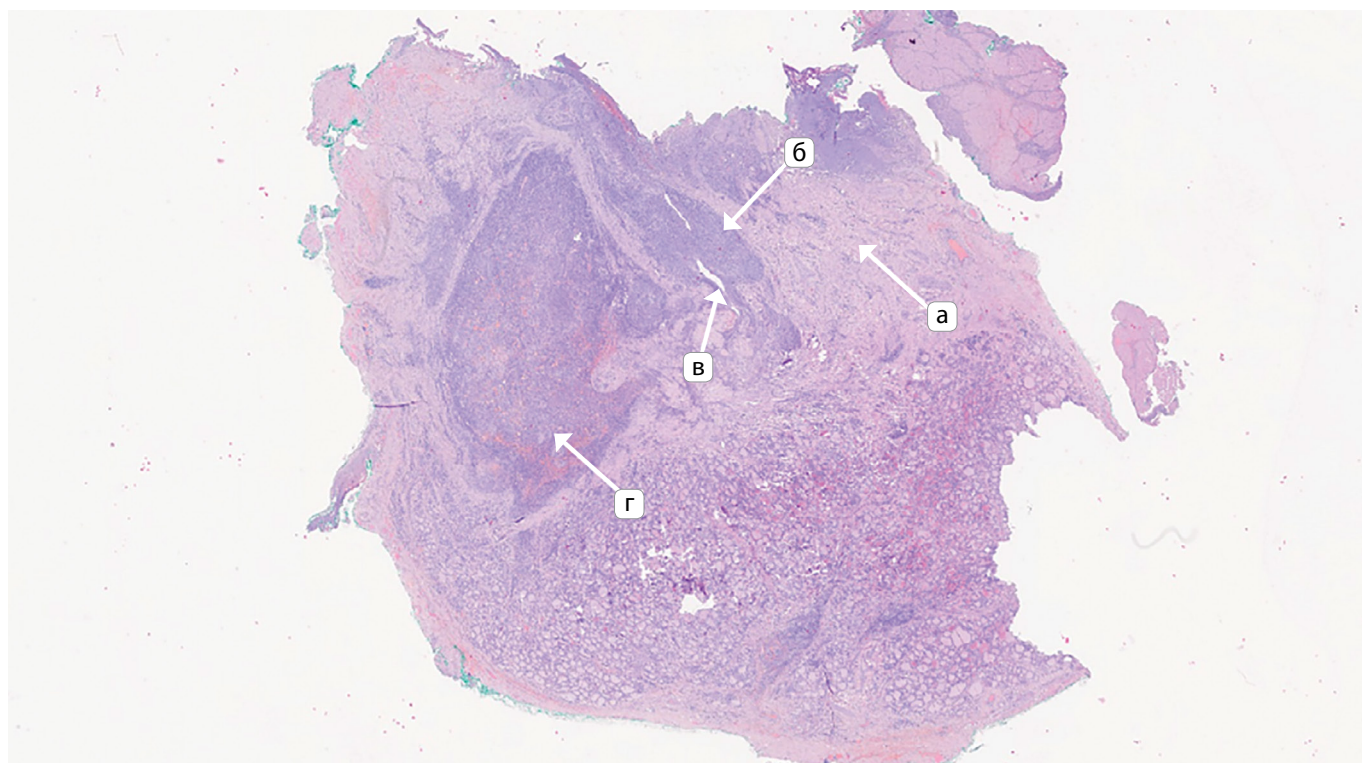


Рисунок 4. Микроскопическое исследование операционного материала левой доли щитовидной железы: а — фиброзная ткань; б — участок гранулематозного воспаления; в — незаращенный щито-язычный проток; г — инфильтрация гигантскими многоядерными клетками, лимфоцитами с примесью нейтрофилов. Окраска гематоксилином и эозином x50.

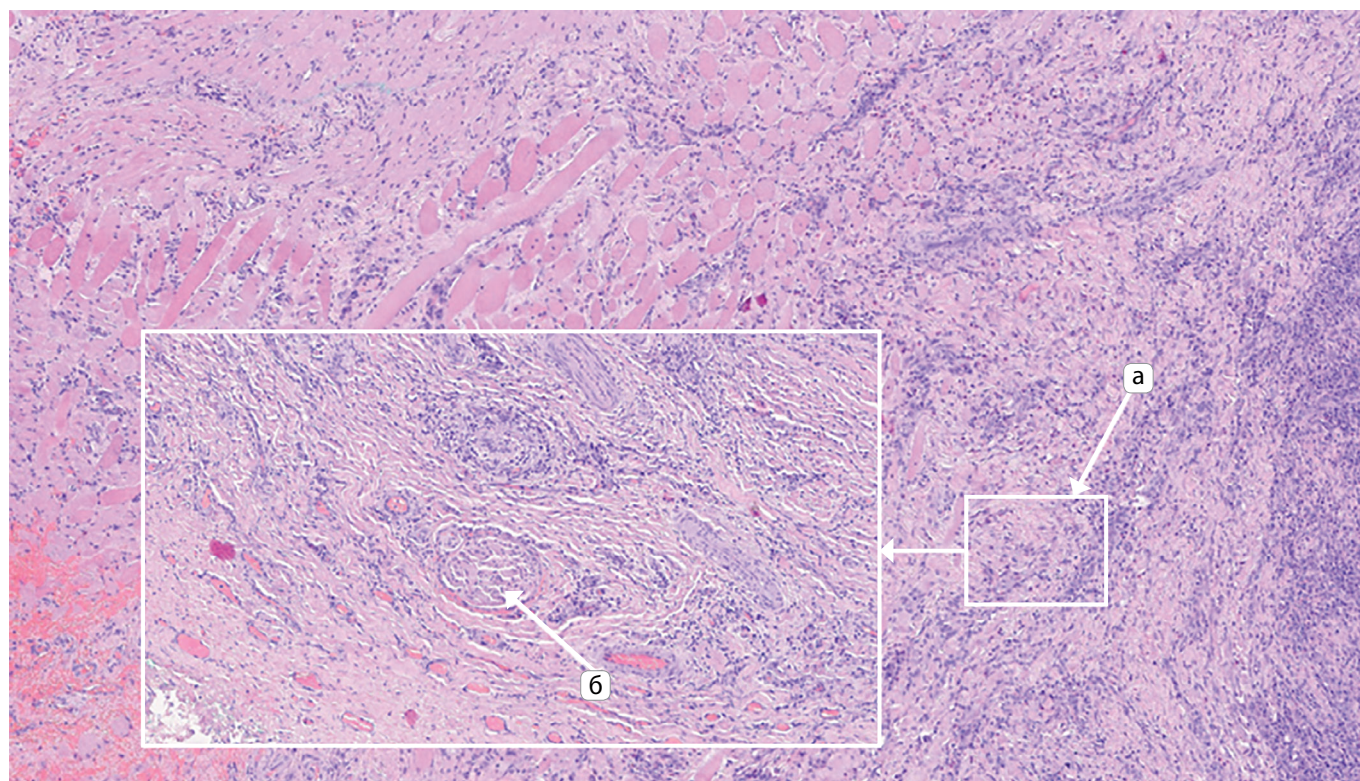


Рисунок 5. Микроскопическое исследование операционного материала, пораженный участок скелетной мышцы: а — фиброзная ткань; б — облитерирующий флебит. Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$.

Фиброзная ткань распространялась на прилежащие скелетные мышцы (рис. 5).

Правая доля щитовидной железы состояла из разнокалиберных фолликулов, выстланных обычным фолликулярным эпителием.

В связи с наличием обширного фиброза с гранулематозным воспалением по результатам послеоперационного морфологического исследования ткани левой доли ЩЖ и отсутствием клеточной атипии, диагностированной при тонкоигольной аспирационной биопсии, было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к макрофагам (CD68), плазматическим клеткам (CD138), IgG, IgG4.

В области фиброзно-воспалительных изменений левой доли ЩЖ было обнаружено обилие плазматических клеток (CD138 позитивных), экспрессирующих IgG4. Отмечалось преобладание IgG4-позитивных клеток в инфильтрате, соотношение IgG4-позитивных плазматических клеток к IgG-позитивным плазматическим клеткам более 50% (рис. 6).

В послеоперационном периоде у ребенка был исследован уровень IgG4 крови, который составил 5 мг/дл (10–135).

Таким образом, на основании фиброзно-воспалительных изменений в ЩЖ с распространением на скелетные мышцы, наличия облитерирующего флебита, а также иммуногистохимически подтвержденного преобладания IgG4-позитивных клеток в инфильтрате был поставлен диагноз «IgG4-связанное заболевание — тиреоидит Риделя».

В послеоперационном периоде, на вторые сутки, когда ребенок начал самостоятельно есть, была обнаружена перфорация пищевода, что потребовало наложения гастростомы, которая была удалена на 11-е сутки.

В послеоперационном периоде развился гипопаратиреоз и гипотиреоз, в связи с чем пациенту была назначена терапия препаратами кальция, активной формы витамина D и заместительная терапия левотироксином натрия с положительным эффектом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является первым описанием ТР у ребенка в отечественной литературе.

Первое описание серии клинических случаев ТР было представлено Mitra M. Fatourehchi и соавт. в 2010 г. В период с 1976 по 2008 гг. 21 пациент с ТР проходил лечение в клинике Мейо, из них — 17 женщин [20]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 42 года (диапазон от 23 до 65 лет), средний срок наблюдения — 9,5 года (медиана — 4,5 года). Диагноз был поставлен в среднем через 10,2 месяца после появления симптомов и через 23,4 месяца после появления видимых признаков, включая зоб. Основными симптомами заболевания были: ощущение боли у 5 пациентов, симптомы сдавления — у 5, дисфагия — у 7, одышка и нарушение проходимости дыхательных путей — у 9. У 3 пациентов отмечалась лихорадка, а у 6 — паралич голосовых связок. У 10 пациентов, по данным визуализирующих методов исследования, наблюдалось сужение трахеи. При первоначальном осмотре в клинике Мейо у всех пациентов ЩЖ была пальпаторно увеличена, твердая и сращена с окружающими тканями. У 12 из 15 человек титр антител к ТПО был повышен. У 19 пациентов на момент обращения были известны уровни гормонов щитовидной железы: ни у одного пациента не было гипертиреоза, гипотиреоз отмечался у 14 пациентов, эутиреоз был

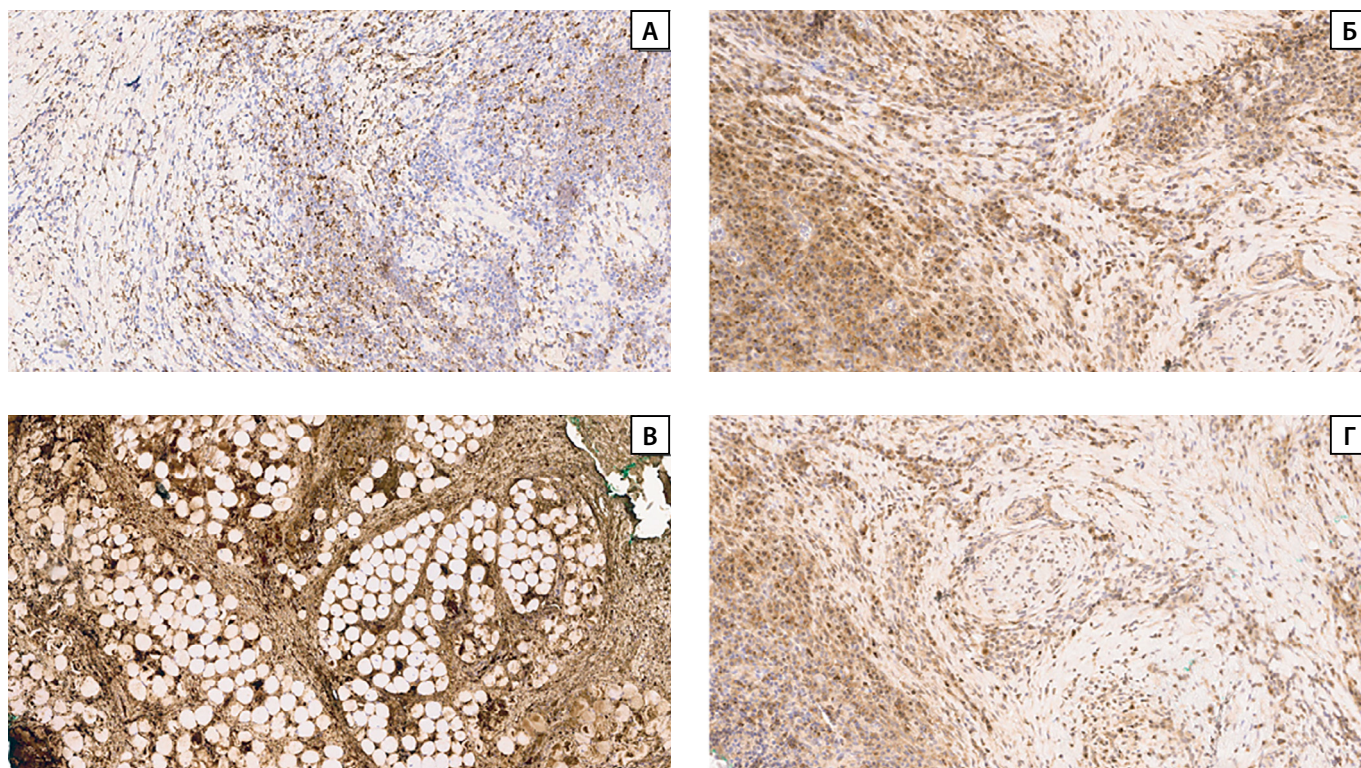


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование операционного материала с антителами CD68, CD138, IgG, IgG4, выявлена позитивная реакция: А — CD68 (макрофаги). Увеличение x50; Б — CD138 (плазматические клетки). Увеличение x50; В — IgG-позитивные плазматические клетки. Увеличение x50; Г — IgG4-позитивные плазматические клетки. Увеличение x50.

у 5 человек. Восемь пациентов имели экстра tireоидные локализации IgG4-связанных заболеваний: у 4 пациентов был фиброзирующий медиастинит; у 3 был забрюшинный фиброз; у 1 пациента было сочетание фиброза орбиты, фиброза поджелудочной железы и фиброза эпидурального пространства; у 1 пациента имелось подкожное фиброзное образование в грудной клетке в области вентроперитонеального шунта, установленного по поводу гидроцефалии [20].

В самом большом систематическом обзоре A. Zala и соавт. 2020 г. [21] проанализировано 212 клинических случаев ТР за период с 1925 по 2019 гг. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 47 лет, среди которых преобладали женщины (81%). Наиболее распространенными этническими группами были европеоиды (56%) и азиаты (33%). Данные о функции ЩЖ были известны у 150 пациентов: у 46% отмечался гипотиреоз, эутиреоз был у 44%, гипертиреоз был выявлен в 7% случаев, субклинический гипотиреоз был у 2%, субклинический гипертиреоз — у 1% пациентов. Среди частых клинических симптомов отмечались отек шеи (у 162 из 182 пациентов), одышка (у 83 из 167), боль в шее (у 64 из 155), хриплый голос (у 66 из 169), также часто встречались симптомы обструкции верхних дыхательных путей в виде стридора (у 44 из 144 пациентов) и дисфагии (у 97 из 153). Уровень антител к ЩЖ был исследован у 92 человек: антитела к ТПО были повышены у 43% пациентов, антитела к ТГ были положительны у 27%, антитела к рецептору ТТГ были повышены у 2 человек. Среди пациентов, у которых был исследован С-реактивный белок, его повышение отмечалось в 72% случаев, СОЭ была повышена в 97% случаев [21].

В случаях, когда был клинически заподозрен ТР, подтверждение осуществлялось посредством открытой биопсии, тотальной тиреоидэктомии или гемитиреоидэктомии. Подробное гистологическое описание послеоперационного материала было доступно в 179 случаях, при этом фиброзная ткань присутствовала во всех образцах. Другими общими признаками были лимфоцитарная инфильтрация (98%) и облитерирующий флебит (43%) [21].

Лечение проводилось хирургически и медикаментозно с помощью иммунодепрессантов. Хирургическое вмешательство потребовалось 161 пациенту. Наиболее частым методом была тотальная тиреоидэктомия (34%), гемитиреоидэктомия проведена в 12% случаев, трахеостомия — в 10%. Глюкокортикоиды применялись у 121 пациента, продолжительность терапии составила от 3 дней до 60 месяцев. Тамоксифен применялся в 28 случаях, азатиоприн — в 4 случаях, ритуксимаб — в 3 случаях, также был один случай применения микофенолата мофетила [21].

Медиана периода наблюдения составила 12 месяцев (0,1–566 месяцев), 10 пациентов умерли, 2 смерти были связаны с прогрессированием ТР и системным фиброзом [21].

В описательном обзоре Carsote M. и соавт., опубликованном в июне 2023 г., проанализировано 66 клинических случаев ТР с 2019 по 2023 гг. [22]. Было отмечено, что в большинстве клинических случаев наличие ТР предполагалось на этапе постановки диагноза, что свидетельствует о возросшей осведомленности врачей о данном заболевании [22].

Zakeri H. и соавт. в 2011 г. описали клинический случай ТР у 17-летнего подростка, обратившегося

с жалобами на объемное образование и легкую боль в области шеи. УЗИ шеи выявило неоднородное твердое образование в левой доле ЩЖ со смещением сосудов шеи и грудино-ключично-сосцевидной мышцы, множественную лимфаденопатию в переднем треугольнике шеи слева. В гормональном профиле был выявлен тиреотоксикоз (T_4 — 18,3 пмоль/л, T_3 — 265 пмоль/л, ТТГ — менее 0,1 мМЕ/л). При тонкоигольной биопсии выявлена инфильтрация мононуклеарными клетками и фиброз. В ходе открытой биопсии обнаружено образование бело-серого цвета с вовлечением окружающих тканей и мышц. При гистологическом исследовании описана инфильтрация паренхимы ЩЖ мононуклеарными клетками, фиброз, деструкция с вовлечением грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Ткань ЩЖ была полностью замещена соединительной тканью (тироциты не определялись). Пациент получал пропранолол и преднизолон в течение трех месяцев. После месяца лечения состояние его улучшилось, размер образования уменьшился, структура грудино-ключично-сосцевидной мышцы, по данным УЗИ, нормализовалась, сохранялась неоднородность и гипоплазия левой доли [23].

В 2020 г. Dhalapathy Sadacharan и соавт. опубликовали серию из 6 клинических случаев пациентов с ТР, диагностированного в период с 2011 по 2019 гг. на юге Индии [24]. Один из них был у 5-летнего мальчика, у которого на момент постановки диагноза отмечались болезненный отек на передней поверхности шеи и одышка [24]. Результат тонкоигольной аспирационной биопсии выявил наличие воспалительных мононуклеарных клеток и миофибробластов. Мальчику было проведено оперативное лечение (гемитиреоидэктомия слева) и удаление фиброзного образования, прорастающего в мышцы. Вместе с левой долей щитовидной железы были удалены верхняя и нижняя паратиреоидные железы слева, гипокальциемия была купирована через 3 месяца после операции. Период наблюдения составил 1 год, прогрессии заболевания не отмечалось, других локализаций IgG4-связанных заболеваний не выявлено [24].

Для диагностики ТР могут быть полезны компьютерная томография, на изображении которой определяется гиподенсивная ткань, не накапливающая йодсодержащий контраст, или магнитно-резонансная томография, на которой следует ожидать получение гипоинтенсивного изображения как на взвешенных изображениях T1, так и на T2 [4].

В большинстве описанных случаев ТР у пациентов не отмечалось повышение уровня IgG4 в сыворотке крови [4]. В одном из исследований предложен органоспецифический критерий для диагностики ТР — соотношение IgG4-позитивных плазматических клеток к IgG-позитивным плазматическим клеткам более 20% [25].

Из-за обширного фиброза тонкоигольная аспирационная биопсия чаще всего не информативна, так как в биоптате отсутствуют фолликулярные клетки, но могут быть выявлены признаки воспалительного процесса, фиброзная ткань, миофибробласты или признаки, соответствующие фолликулярному новообразованию [4], и для точной постановки диагноза ТР

и дифференциальной диагностики со злокачественным новообразованием необходима хирургическая открытая биопсия [21].

Дифференциальная диагностика ТР является сложной задачей. Ее следует проводить с тиреоидитом Хашимото и папиллярным раком щитовидной железы, при этом выраженность фиброза при них меньше, чем при ТР, и окружающие ткани не вовлекаются в процесс. При анапластическом раке щитовидной железы, помимо фиброза и некроза, обнаруживаются атипичные веретенообразные клетки [4].

В настоящее время не существует стандартов лечения ТР и рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих эффективность какой-либо определенной схемы лечения. Методом выбора является лечение препаратами глюкокортикостероидов. При их неэффективности рекомендовано применение тамоксифена, микофенолата мофетила или ритуксимаба [1]. Хирургическое вмешательство при ТР оправдано в случаях компрессии дыхательных путей и необходимости забора биоматериала для гистологического исследования [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами случай тиреоидита Риделя является уникальным в силу раннего возраста ребенка, отсутствия каких-либо характерных клинических признаков, позволяющих диагностировать заболевание на дооперационном этапе.

Тиреоидит Риделя является чрезвычайно редким заболеванием, диагностика которого представляет трудную клиническую задачу для врачей, в связи с тем, что имеет неспецифическую клиническую картину, ультразвуковая диагностика и тонкоигольная аспирационная биопсия не имеют диагностической значимости, исследование уровня IgG4 в крови не показательно при ТР, а открытая биопсия не входит в рутинную практику исследования заболеваний ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено в рамках государственного задания «Молекулярно-генетические маркеры стратификации риска прогрессирования/рецидива рака щитовидной железы» №123021000039-3.

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

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале «Проблемы эндокринологии».

Участие авторов. Зубкова Н.А., Бондаренко С.П. — анализ данных, интерпретация результатов, подготовка финальной версии статьи; Колодкина А.А., Безлепкина О.Б. — редактирование текста, внесение ценных замечаний; Урусова Л.С., Бровин Д.Н., Аникиев А.В. — анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, Catrina S-B, Kerefylakis C, Calissendorff J. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*. 2018;60(1):185-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1526-3>
- Riedel B. Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. *Verh Dtsch Ges Chir*, vol. 25, pp. 101–105, 1896
- Gosi SKY, Nguyen M, Garla VV. Riedel Thyroiditis. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
- Majety P, Hennessey JV. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. 2022 Jul 25. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Sclerosing Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. IgG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3061. doi: <https://doi.org/10.1002/ART.34593>
- Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's Thyroiditis and Multifocal Fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1312-1318. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20215>
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(6):335-340. doi: <https://doi.org/10.1007/s10165-006-0518-Y>
- Fujimori N. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(1):35. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i1.35>
- Kamiński B, Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. *Reumatologia*. 2020;58(4):243-250. doi: <https://doi.org/10.5114/reum.2020.98437>
- Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания // Научно-практическая ревматология. 2016. — Т. 54. — №3. — С. 352-360. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-352-360>
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Нуралиева Н.Ф. Аутоиммунная IgG4-ассоциированная эндокринная патология // Ожирение и метаболизм. 2017. — Т. 14. — №3. — С.43-47. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9350-7029>
- Румянцев П.О., Козлов И.Г., Колпакова Е.А. и др. IGG4-ассоциированные заболевания в эндокринологии // Проблемы эндокринологии. 2020. — Т. 66. — №2. — С. 24-32. doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12285-9718>
- Nambiar S, Oliver TI. IgG4-Related Disease. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
- Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: A systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/S12969-016-0079-3/FIGURES/4>
- Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):968-981. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2019.07.004>
- Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4+ Cytotoxic T Lymphocytes in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):825. doi: <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2015.12.1330>
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi: <https://doi.org/10.1007/S10165-011-0571-Z>
- Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-533. doi: <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1859710>
- Fatourehchi MM, Hay ID, McIver B, et al. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid*. 2011;21(7):765-772. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2010.0453>
- Zala A, Berhane T, Christofer Juhlin C, et al. Riedel Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):3469-3481. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA468>
- Carsote M, Nistor C. Reshaping the Concept of Riedel's Thyroiditis into the Larger Frame of IgG4-Related Disease (Spectrum of IgG4-Related Thyroid Disease). *Biomedicines*. 2023;11(6):1691. doi: <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11061691>
- Zakeri H, Kashi Z. Variable Clinical Presentations of Riedel's Thyroiditis: Report of Two Cases. *Case Rep Med*. 2011;2011. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/709264>
- Sadacharan D, Ahmed A, Smitha S, et al. Our Uncommon Experience with 6 Cases of Riedel's Thyroiditis (Woody Thyroiditis). *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2022;74:1757-1762. doi: <https://doi.org/10.1007/S12070-019-01783-Y>
- Yu Y, Liu J, Yu N, et al. IgG4 immunohistochemistry in Riedel's thyroiditis and the recommended criteria for diagnosis: A case series and literature review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(5):851-857. doi: <https://doi.org/10.1111/CEN.14390>

Рукопись получена: 09.10.2023. Одобрена к публикации: 30.10.2023. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко София Павловна** [Sofia P. Bondarenko]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0259-372X>; SPIN-код: 8352-1085; e-mail: sofyaabondrnimu@gmail.com

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

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

Урсова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>; SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

Аникиев Александр Вячеславович, к.м.н. [Alexander V. Anikiev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6448-6842>; SPIN-код: 9880-7682; e-mail: anikieal70@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Колодкина А.А., Зубкова Н.А., Урусова Л.С., Бондаренко С.П., Бровин Д.Н., Аникиев А.В., Безлепкина О.Б. Клинический случай IgG4-связанного заболевания щитовидной железы у ребенка 6 лет // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 94-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13379>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolodkina AA, Zubkova NA, Urusova LS, Bondarenko SP, Brovin DN, Anikiev AV, Bezlepkina OB. The clinical case of IgG4-related thyroid disease in a 6-year-old child. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):94-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13379>

РЕЗОЛЮЦИЯ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ВЫСОКОДОЗНЫЙ ВИТАМИН D (ДЕВИЛАМ) В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА»



© Е.Н. Андреева^{1,2}, Н.В. Артымук³, А.Ф. Веснина¹, И.Е. Зазерская⁴, Л.Ю. Карахалис⁵, Н.Ю. Каткова⁶, Е.А. Пигарова¹, И.В. Сахнутдинова⁷, Н.В. Спиридонова⁸, Н.И. Тапильская⁹, М.Б. Хамошина¹⁰, Е.В. Шереметьева^{1*}, С.В. Юренева¹¹, М.И. Ярмолиская⁹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

³Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁶Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

⁷Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁸Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

¹¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, Москва, Россия

28 марта 2024 года в Москве состоялся Совет Экспертов «Высокодозовый витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога, гинеколога и эндокринолога» с участием ведущих экспертов гинекологов, эндокринологов и акушеров-гинекологов, в рамках которого были обсуждены новые возможности применения высокодозового витамина D у пациентов различных возрастов, нуждающихся в коррекции имеющихся дефицита или недостаточности витамина D.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 25-OH-D, витамин D, гинекология, акушерство.

RESOLUTION OF THE NATIONAL INTERDISCIPLINARY COUNCIL OF EXPERTS «HIGH-DOSE VITAMIN D (DEVILAM) IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST»

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Natalya V. Artymuk³, Anna F. Vesnina¹, Irina E. Zazerskaya⁴, Lyudmila Y. Karahalis⁵, Nadezhda Y. Katkova⁶, Ekaterina A. Pigarova¹, Indira V. Sakhautdinova⁷, Natalya V. Spiridonova⁸, Natalya I. Tapilskaya⁹, Marina B. Khamoshina¹⁰, Ekaterina V. Sheremeteva^{1*}, Svetlana V. Yureneva¹¹, Maria I. Yarmolinskaya⁹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

⁴National Medical Research Center named after V. A. Almazova, St. Petersburg, Russia

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁶Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁷Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁸Samara State Medical University, Samara, Russia

⁹Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Otta, St. Petersburg, Russia

¹⁰Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

¹¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakova, Moscow, Russia

On March 28, 2024, the Council of Experts "High-dose vitamin D (Devilam) in the practice of obstetrician-gynecologist, gynecologist and endocrinologist" was held in Moscow with the participation of leading experts gynecologists, endocrinologists and obstetricians-gynecologists, during which new possibilities for the use of high-dose vitamin D in patients of various ages who need correction of existing vitamin D deficiency or insufficiency.

KEYWORDS: 25-OH-D, vitamin D, gynecology, obstetrics.



Дефицит витамина D — это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в крови ниже оптимального уровня, которое может приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых лиц [1, 2].

В последние десятилетия значительный интерес представляет подробное изучение физиологической роли витамина D в организме, его значения в функционировании тканей и органов, а также вклада, который вносит изменение его метаболизма в развитие хронических заболеваний, течение и исход беременности [3].

В настоящее время дефицит витамина D принял характер пандемии XXI века, затрагивающей все континенты и типы пациентов, независимо от места проживания, пола, возраста, социального статуса и расы [4–9].

Публикации последних лет свидетельствуют, что эта проблема актуальна не только для специалистов-эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики, но и в целом в современном акушерстве и гинекологии. Многочисленные исследования, включая метаанализы последних лет, подтверждают влияние недостаточного уровня витамина D на репродуктивное здоровье женщины, включая здоровье ее потомства [10–14]. А также существуют исследования, которые показали положительное влияние витамина D на здоровье мужчины и его роль на фертильность мужской половины человечества [15–18].

Кроме того, и женщины, находящиеся в периоде пери- и постменопаузы, подвержены негативному риску влияния на общее здоровье, сердечно-сосудистую, общую смертность и смертность, связанную с онкологическими заболеваниями, связанными с дефицитом или недостаточностью витамина D [19–23].

Общепризнанным является значение витамина D не только в качестве вещества, участвующего в кальцево-фосфорном обмене, и, как следствие, в развитии остеопороза и связанных с ним переломов и падений, особенно у женщин старших возрастных категорий, когда продукция и защитные функции женских половых гормонов значимо снижаются [24–26].

Таким образом, риску развития патологических состояний, связанных с дефицитом/недостаточностью витамина D, подвержены женщины различных возрастов.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ

Важное значение недостаточность/дефицит витамина D приобретает в прегравидарный период и в период беременности [27]. Современные представления о плеiotропных эффектах витамина D позволяют предположить, что из-за недостатка этого вещества может снижаться вероятность наступления беременности либо, в случае ее наступления, увеличивается риск развития различных патологий [28]. Анализ многочисленных исследований свидетельствует о неблагоприятном влиянии дефицита витамина D на течение и исход беременности.

С его дефицитом ассоциированы риски развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов, бактериальных ин-

фекций [29–32]. Следовательно, необходимо определить адекватную дозировку колекальциферола, которая позволит компенсировать как непосредственно дефицит витамина D, так и возможное отрицательное влияние на течение беременности.

Совет экспертов рекомендует внести в Клинические рекомендации по прегравидарной подготовке к беременности **определение уровня сывороточного 25(OH)D как минимум за 3 месяца до планируемой беременности у женщин из группы риска по тяжелому дефициту витамина D**, чтобы в случае выявленного дефицита/недостаточности витамина D иметь возможность компенсировать данное состояние, включая использование возможностей скорости насыщения организма пациентки высокодозным витамином D «Девилам» [33].

Дефицит витамина D и исходы вспомогательных репродуктивных технологий (BPT)

Повышение эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) — актуальная задача современной репродуктивной медицины. Исследования последних лет показывают четкую взаимосвязь между уровнем витамина D и исходами беременности в программах BPT. Витамин D играет важную роль в поддержании репродуктивного здоровья женщин. Рецепторы к витамину D обнаружены во многих структурах репродуктивной системы: в яичниках (особенно в гранулезных клетках), эндометрии, эпителии маточных труб, плаценте, децидуальных клетках, гипофизе и гипоталамусе [34]. Биологические эффекты витамина D и прогестерона синергичны — они способствуют поддержанию беременности за счет индукции противовоспалительных путей (Th2- и Treg-клеток), стимуляции высвобождения кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF), активина A, фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), остеопонтина, кальбиндина, ингибирования провоспалительных путей (NK, Th1- и Th17-клетки), регуляции эндометриальной экспрессии гена HOXA10, участвующего в процессах имплантации эмбриона [35].

Главные доказательства участия витамина D в репродуктивных процессах были получены в исследованиях с использованием BPT, показавших снижение уровней наступления клинической беременности в результате негативного влияния дефицита D на рецептивность эндометрия [36–39]. По данным метаанализов 2018 г. было отмечено:

- при дефиците витамина D наблюдается достоверное снижение уровня живорождения после циклов BPT по сравнению с женщинами с нормальным уровнем витамина D;
- вероятность наступления клинической беременности оказалась статистически значимо выше в группе женщин с адекватным уровнем витамина D, как и вероятность рождения живых детей, по сравнению с женщинами с недостаточностью или дефицитом витамина D [40, 41].

В руководящих документах РФ подчеркнута необходимость скрининга уровня витамина D у пациентов группы риска [42, 43]. С учетом представленных данных выше **женщины с бесплодием, с несколькими неудачными попытками ЭКО, а также планирующих протоколы BPT, тоже могут быть отнесены к группе риска.** В рамках подготовки к процедурам BPT следует помнить

о возможном дефиците витамина D или его недостаточном уровне и необходимости коррекции выявленных нарушений, особенно у женщин, входящих в группы повышенного риска (например, пациентки с ожирением, бариатрическими операциями в анамнезе и т.д.).

Совет экспертов особо отметил важность назначения исследования на недостаточность/дефицит витамина D в рамках подготовки к процедурам ЭКО/ВРТ не только для женщины, но и обязательное исследование, а при обнаружении — и лечение недостаточности/дефицита витамина D для мужчины в бесплодной паре. Если семья планирует ВРТ, на этапе подготовки к процедуре необходимо назначение определения уровня 25(OH)D, кальция и альбумина в биохимическом анализе крови **для обоих партнеров.**

Дефицит/недостаточность витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами, при этом ожирение и инсулинорезистентность (ИР) часто встречаются при этой патологии и усугубляют течение самого заболевания. Во многих исследованиях выявлена обратная связь между обеспеченностью витамином D и метаболическими нарушениями при СПЯ. Недостаточность витамина D может являться фактором риска нарушения толерантности к глюкозе, ИР и сахарного диабета 2 типа (СД2) [44].

Ожирение коррелирует с более низким уровнем 25(OH)D в основном в результате разрушения липофильного витамина в жировой ткани [45]. Механизм действия витамина D при ожирении связан с влиянием на гены регуляции углеводного и жирового метаболизма [46]. Получены данные о высокой распространенности дефицита витамина D среди женщин с СПЯ и его обратной корреляции с маркерами чувствительности к инсулину [47, 48]. В систематический обзор и метаанализ эффекта применения Ca/витамина D у женщин с СПЯ [49] было включено 6 рандомизированных контролируемых исследований (n=280), авторы отметили, что оптимальный уровень витамина D способствует:

- ✓ снижению уровня инсулина в сыворотке крови ($p=0,03$);
- ✓ снижению инсулинорезистентности (HOMA-IR) ($p=0,04$);
- ✓ снижению уровня глюкозы в крови натощак ($p=0,002$);
- ✓ снижению уровня триглицеридов ($p=0,02$), холестерина ЛПОНП ($p=0,02$), уровня общего холестерина ($p<0,001$), холестерина ЛПНП ($p<0,001$).

Таким образом, витамин D может быть использован в качестве дополнительного препарата, способствующего улучшению чувствительности тканей к инсулину и улучшающего метаболизм у женщин с СПЯ.

Адекватный статус витамина D имеет большое значение для успешной овуляции и повышения частоты наступления беременности у страдающих бесплодием женщин с СПЯ. В исследованиях было показано:

- уровень в сыворотке 25(OH)D может служить независимым прогностическим маркером репродуктивного успеха после индукции овуляции у таких пациенток [50];

- вероятность живорождения снижалась на 44% у женщин с уровнем 25(OH)D < 30 нг/мл [51];
- уровень 25(OH)D в сыворотке статистически значимо положительно коррелировал с успешной имплантацией и показателями наступления клинической беременности.

Дефицит витамина D и эндометриоз

Эндометриоз — это хроническое, рецидивирующее, прогрессирующее, гормонозависимое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием за пределами полости матки ткани, сходной по морфологической структуре и функциям с эндометрием. Эндометриоз, несомненно, является мультифакторным заболеванием, загадочным и многоликим в своих клинических проявлениях, которое диагностировано более чем у 256 миллионов женщин в мире, ассоциировано с бесплодием у 35–50% пациенток, с хроническим болевым синдромом — у 70–80% женщин [52, 53]. Эндометриоз-ассоциированный хронический болевой синдром является серьезной проблемой и может отрицательно влиять на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток [54]. Не существует единого подхода и универсального метода лечения, который гарантировал бы полное излечение и отсутствие рецидивов заболевания [55].

Данные относительно ассоциации уровня 25(OH)D и эндометриоза довольно противоречивы. Результаты многочисленных исследований на данном этапе недостаточно для доказательства роли витамина D в патогенезе генитального эндометриоза, а для применения колекальциферола в качестве нового подхода в терапии заболевания необходимо проведение дополнительных исследований [56]. В работе Miyashita M. и соавт. отмечены более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови у больных с распространенным эндометриозом по сравнению с заболеванием средней степени тяжести у здоровых женщин [57], в то время как Somigliana E. и соавт., напротив, обнаружили более высокие концентрации сывороточного 25(OH)D в группе женщин с эндометриозом, при этом средний уровень 25(OH)D у больных эндометриозом составил $24,9 \pm 14,8$ нг/мл, что, согласно референсным значениям, относится к недостаточности его содержания [58]. Таким образом, ряд исследователей утверждает, что существенной связи между уровнем 25(OH)D и эндометриозом не выявлено [59–62]; между тем другие работы демонстрируют значительно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови в группах пациенток с эндометриозом [63–67].

Баек J.C. и соавт. [65] отметили достоверную корреляцию между уровнем 25(OH)D и тяжестью заболевания, а Anastasi E. и соавт. [66], напротив, не выявили зависимости между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и степенью распространенности заболевания, бесплодием или индексом массы тела, но обнаружили значимую корреляцию между низким уровнем 25(OH)D и наличием любого типа эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома с выраженностью ≥ 5 баллов по ВАШ. Также исследователи показали, что в группе женщин с эндометриозом средний уровень сывороточного 25(OH)D составлял $21,3 \pm 8,9$ нг/мл: дефицит 25(OH)D наблюдался у 48%, недостаточность — у 32%, и только

у 20% женщин отмечено содержание в пределах референсных значений. Дефицит/недостаточность 25(OH)D значительно чаще диагностировались у больных эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами (80 против 33,3%; $p < 0,001$) [63]. Ciavattini A. и соавт. отметили достоверную линейную корреляцию между уровнем витамина D в сыворотке крови и диаметром эндометриоидных кист. У 85,7% обследованных женщин с односторонней эндометриомой был диагностирован сниженный уровень витамина D в сыворотке крови (уровень 25(OH)D ниже 30 нг/мл), при этом в данной группе больных средний диаметр кисты яичника был практически в 2 раза больше, чем у пациенток с эндометриоидными кистами и уровнем витамина D в пределах референсных значений [68]. Российские исследователи также утверждают, что для женщин с эндометриозом яичников характерно снижение концентрации 25(OH)D до значений, соответствующих критериям недостаточности ($23,98 \pm 6,82$ нг/мл), а при наличии выраженной тазовой боли — до $19,26 \pm 6,01$ нг/мл, что соответствует критериям дефицита. Также была отмечена достоверная умеренная обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли, обусловленной эндометриозом яичников, и уровнем витамина D в крови [69].

Известно, что рецептор витамина D (VDR) кодируется геном рецептора витамина D (VDR). Наиболее значимыми и исследованными полиморфными вариантами гена VDR, ассоциированными с развитием ряда заболеваний, являются: rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI). Известно, что частота аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена VDR достоверно выше у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) по сравнению с популяционной выборкой. Установлено наличие достоверных различий для генотипа G/G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена VDR у больных НГЭ относительно группы контроля ($p < 0,05$), согласно коэффициенту соотношения шансов риск развития НГЭ в 1,9 раза выше при данном генотипе ($OR = 1,93$ CI=1,082-3,450). Сочетание генотипов A/A+G/A, напротив, достоверно чаще встречается в популяции ($p = 0,025$) по сравнению с пациентками с генитальным эндометриозом [70].

VDR экспрессируются как в эндометриоидных гетеротопиях, так и в эндометрии больных НГЭ, а также в эндометрии здоровых женщин. Zelenko Z. и соавт. обнаружили, что экспрессия VDR ниже в среднюю секреторную по сравнению с ранней секреторной фазой менструального цикла как у женщин с НГЭ, так и в контрольной группе [71]. Bergada L. и соавт. представили данные иммуногистохимического анализа, которые показали снижение уровня экспрессии VDR у больных карциномой эндометрия (n=157) по сравнению с нормальным эндометрием (n=60) [72]. Известно, что эндометриоидные гетеротопии характеризуются сниженным уровнем экспрессии VDR по сравнению с эндометрием больных НГЭ и эндометрием контрольной группы в секреторную фазу менструального цикла. При этом в эндометриоидных гетеротопиях уровень экспрессии VDR сопоставим со значениями в эндометрии контрольной группы в пролиферативную фазу менструального цикла. Экспрессия VDR у здоровых женщин в эндометрии в 1,5 раза выше в секреторную фазу менструального цикла по сравнению с пролифе-

ративной фазой, то есть имеет циклические изменения. У больных НГЭ, напротив, не выявлено циклических изменений экспрессии VDR в эндометрии, что, возможно, имеет важное значение в патогенезе заболевания, может свидетельствовать об изменении рецептивности эндометрия, нарушениях имплантации и быть одной из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Однако необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении [73].

Результаты работ на экспериментальных моделях — мышах и крысах — хирургически-индуцированного эндометриоза демонстрируют значительное снижение площади эндометриоидных гетеротопий и, в некоторых случаях, полную резорбцию поражений на фоне проводимой терапии колекальциферолом и его селективным агонистом элокальцитолом [74–78]. Также в этих работах продемонстрирована способность колекальциферола и элокальцитола оказывать неклассические эффекты, среди которых: противовоспалительный эффект за счет снижения количества макрофагов и уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL-1) в перитонеальной жидкости [74]; антиапоптотический — развитие апоптоза в стромальном компоненте имплантатов [75] и антиангиогенный за счет снижения уровней VEGF (вазculoэндотелиального фактора роста), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и возможности повышать содержание TIMP-2 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2) [76].

Данные относительно влияния колекальциферола на болевой синдром носят противоречивый характер. При проведении двойного слепого клинического исследования Almassinokiani F. и соавт. не обнаружили существенных различий в уменьшении выраженности хронической тазовой боли и дисменореи после лечения колекальциферолом или плацебо [79]. Lasco A. и соавт. в своем исследовании, напротив, установили, что колекальциферол при однократном приеме в дозе 300 000 МЕ за 5 дней до предполагаемой менструации по сравнению с плацебо у женщин с первичной дисменореей, ассоциированной с эндометриозом, статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома [80]. Снижение интенсивности болевого синдрома, вероятно, связано со способностью кальцитриола (путем подавления циклооксигиназы-2) влиять на синтез простагландинов в эндометрии и инактивировать их вследствие усиления регуляции 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы [81]. Также известно, что сочетанное применение агНПГ 3,75 мг или диеногеста 2 мг с колекальциферолом способствует более выраженному уменьшению болевого синдрома и стабилизации психоэмоционального фона по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией [67, 82, 83].

Антипролиферативные свойства витамина D

Антипролиферативные свойства витамина D оказывают влияние как на состояние эпидермиса и волосных фолликулов, так и на их способность к восстановлению после повреждения УФ-излучением. Доказанным считается влияние на подавление пролиферации эпителиальных клеток при раке молочной железы (РМЖ), толстой кишки, простаты [84]. У женщин в постменопаузе с раком молочной железы наблюдалась связь

между недостаточностью или дефицитом витамина D и опухолями с худшими прогностическими признаками РМЖ [85].

У коморбидной пациентки на приеме у акушера-гинеколога выявление дефицита или недостаточности витамина D представляется крайне важным для его своевременного и эффективного восполнения с целью **повышения качества жизни, качественной прегравидарной подготовки и ведения беременности, комбинированной терапии СПЯ, онкопротекции относительно РМЖ, снижения риска развития депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также снижения риска развития остеопении и саркопении у пожилых пациенток**. Два последних состояния, с учетом их достаточно медленного и малосимптомного развития, способны привести к развитию таких осложнений, как частые падения и низкоэнергетические переломы крупных костей, что резко ухудшает прогноз для пожилого пациента [84, 87–94].

Дефицит витамина D и менопауза

Дефицит витамина D оказывает негативное влияние на течение переходного периода женщины и в период менопаузы. Дефицит витамина D составляет 31–70% у женщин в постменопаузе. Женщины в постменопаузе подвержены повышенному риску ССЗ. Уровни 25(ОН)D в сыворотке связаны с такими важными факторами риска ССЗ, как СД, высокий уровень триглицеридов, гипертония, ожирение и высокий риск смертности. Таким образом, существует **связь между менопаузой, низким содержанием витамина D в сыворотке и сердечно-сосудистыми заболеваниями** [95–98].

В исследовании NHANES (2023 г.) отмечено, что дефицит и недостаточность витамина D могут быть связаны с более ранним возрастом наступления менопаузы [95].

К плейотропным эффектам витамина D в период менопаузы можно отнести: профилактику саркопении, снижение рисков ССЗ, протекцию в рамках генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), купирование вазомоторных симптомов, модулирование иммунной функции и влияние на выработку адипокинов, а также антипролиферативное действие на опухолевые клетки [99, 100].

Распространенность метаболического синдрома резко увеличивается с наступлением менопаузы и может достигать 30–70% по сравнению с 14–45% у женщин репродуктивного возраста [101, 102]. У женщин в постменопаузе с дефицитом витамина D прием 1000 МЕ/сут в течение 9 месяцев способствовал снижению риска метаболического синдрома [103]. Витамин D способствует **компенсации нарушений углеводного обмена у женщин в постменопаузе** [104].

Женщины с низким уровнем витамина D имеют больше риска **развития пролапса тазовых органов**. Более того, уровень витамина D был обратно пропорционален тяжести пролапса тазовых органов [105, 106]. Повышение уровня витамина D было связано с уменьшением риска расстройств тазового дна, улучшением среднего модифицированного индекса здоровья влагиалища у женщин в возрастной группе 65–78 лет [107].

Для успешного формирования настороженности у **акушеров-гинекологов** необходимо привлечь их внимание к возможному риску возникновения дефицита/

недостаточности витамина D у пациенток **различных возрастных категорий** с наиболее часто встречающимися у специалиста на приеме заболеваниями. Понятный акушеру-гинекологу **портрет пациентки** позволит в условиях дефицита времени максимально эффективно принять решение, запланировать обследование и сделать назначения, направленные на устранение выявленных нарушений.

Таким образом, с учетом необходимости быстрого и простого выбора пациенток, нуждающихся в скрининге для определения сывороточного витамина D, оптимальным представляется формирование **перечня основных портретов пациенток, для которых установлен высокий риск развития дефицита/недостаточности витамина D:**

- **витамин D у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла:** с избытком массы тела/ожирением, неполноценным питанием (ограничениями в питании в связи с соблюдением различных систем питания для снижения веса);
- **витамин D в раннем репродуктивном возрасте:** прегравидарная подготовка, пациентки с привычным невынашиванием, СПЯ, подготовка к ЭКО/ВРТ, девушки с избытком массы тела/ожирением, СД 1 типа, пациентки с аутоиммунными заболеваниями;
- **витамин D в позднем репродуктивном периоде, 35–44 года:** готовятся к беременности в позднем репродуктивном возрасте (в том числе протоколы ЭКО/ВРТ), СПЯ, миома матки, гестационный СД в анамнезе, НТГ и СД 2 типа, рак молочной железы и яичников, эндометриоз [19, 89, 108–112];
- **витамин D и женщина в перименопаузе:** низкоэнергетические переломы в анамнезе, риск переломов, остеопороз, вульвовагинальная атрофия. Витамин D участвует в регуляции роста и дифференцировки многих клеток, особенно тканей, выстилающих многослойный плоский эпителий [113]. Витамин D3 связывается с внутриклеточным рецептором, который является членом семейства рецепторов стероидных гормонов щитовидной железы. Витамин D3 и его рецепторы образуют комплекс, который связывается с элементом ответа генов на витамин D3 и положительно или отрицательно влияет на транскрипцию этого гена [114].

Витамин D может быть **полезен при вагинальном дискомфорте** у женщин в период менопаузы [107, 115], однако некоторые экспериментальные результаты противоречивы [118, 119]. В исследовании 2017 г. было показано, что витамин D обладает **фунгицидной активностью в отношении Candida Albicans**. Исследование проводилось с помощью антимикробного скрининга с использованием модифицированного агара методом диффузии. Механизм противогрибкового действия может быть связан с повышенной жирорастворимостью витамина D, способного изменять целостность клеточной мембраны [120].

Результаты исследования показали, что чем выше уровень витамина D, тем ниже риск возникновения **дисфункции тазового дна у женщин** [121, 122], дислипидемии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа.

Совет экспертов особо отметил необходимость скрининга на дефицит витамина D и внесения в стандарты

ОМС и Клинические рекомендации положения **о праве врача акушера-гинеколога** назначать исследование уровня витамина D в сыворотке крови, а также вместе с определением уровня витамина D определять уровень общего кальция и альбумина в биохимическом анализе крови с расчетом уровня кальция, скорректированного на альбумин, у **пациенток, предрасположенных к развитию недостаточности/дефицита витамина D:**

- ✓ юные пациентки с избытком массы тела/ожирением или выраженным недостатком массы тела;
- ✓ женщины в период прегравидарной подготовки к беременности;
- ✓ пациентки с синдромом поликистозных яичников, в том числе с наследственной формой СПЯ;
- ✓ пациентки с привычным невынашиванием;
- ✓ пациентки, готовящиеся к ЭКО/ВРТ;
- ✓ пациентки с различными типами нарушений углеводно-жирового обмена, включая ожирение, НТГ и СД2, гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- ✓ пациентки с эндометриозом, включая наружный генитальный эндометриоз;
- ✓ пациентки с миомой матки, в т.ч. в анамнезе;
- ✓ пациентки с раком молочной железы и яичников, в т.ч. в анамнезе;
- ✓ пациентки с вульвовагинальной атрофией;
- ✓ пациентки с наличием в анамнезе падений/низкоэнергетических переломов;
- ✓ пациентки, придерживающиеся вегетарианства/веганства, находящиеся на строгой диете с целью быстрого снижения веса.

Согласно проекту «Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых» Российской ассоциации эндокринологов, критериями недостаточности/дефицита витамина D являются [1]:

Критерий	Концентрация 25(ОН)D
Выраженный дефицит витамина D	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)
Дефицит витамина D	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	≥20 нг/мл и <30 нг/мл (≥50 нмоль/л и <75 нмоль/л)
Целевые уровни витамина D	30–60 нг/мл (75–100 нмоль/л)
Адекватные уровни витамина D	30-100 нг/мл (75–250 нмоль/л)
Уровень с возможным проявлением токсичности витамина D	>100 нг/мл (>250 нмоль/л)
Витамин D — ассоциированная токсичность (гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, эктопическая кальцификация)	NB! Любые уровни 25(ОН)D

Клиническая фармакология, эффективность и безопасность приема высокодозового витамина D

Девилам — новый высокодозный препарат витамина D с содержанием колекальциферола 5000 МЕ или 50 000 МЕ в одной таблетке. Препарат Девилам имеет **преимущества формы выпуска (матричной таблетки), что позволяет обеспечивать сохранность от воздействия факторов окружающей среды и более равномерное всасывание колекальциферола, точность дозирования и высокую биодоступность лекарственного препарата** [33, 123].

Форма выпуска препарата Девилам в виде матричной таблетки представляет в своей основе матричный каркас — многоуровневую ячеистую структуру из натурального желатина. Из порошка колекальциферола формируются сыпучие микрочастицы, покрытые липидными комплексами и путем напыления под высоким давлением колекальциферол, покрытый липидными комплексами, в виде «бусин» помещается в ячейки матрикса. Множество матричных слоев соединяются между собой и формируют таблетку. Таблетка покрывается снаружи пленочной оболочкой, резистентной к воздействию кислой среды желудочного сока (рис. 1).

Таким образом, выход колекальциферола из матричной таблетки происходит в тонком кишечнике путем медленной диффузии из матричного каркаса покрытых липидной оболочкой молекул колекальциферола, что как раз и позволяет обеспечить равномерность всасывания и точность дозирования препарата (рис. 2).

Исследования показали, что прием высоких доз колекальциферола **50 000 МЕ более эффективно и быстро повышает уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, чем при низкодозных курсах** [124, 125].

С точки зрения безопасности было показано, что высокодозная схема приема **витамина D безопасна и эффективна** у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом [126].

Эксперты постановили, что препараты колекальциферола (в частности, препарат **Девилам**) в форме матричной таблетки с дозировкой **50 000 МЕ и 5 000 МЕ** могут быть востребованы в РФ в рамках **профилактики и устранения недостаточности/дефицита витамина D** (табл. 1).

В таблице 1 представлены варианты приема таблеток Девилам на рекомендуемые профилактические и лечебные дозы колекальциферола [127].

Вместе с тем отдельно можно выделить некоторые группы пациентов, требующие дифференцированного подхода (табл. 2) [127].

Особое внимание Совет экспертов обратил на внесение в Резолюцию информации, что терапия и профилактика недостаточности/дефицита витамина D **должны проводиться лекарственными препаратами, зарегистрированными в ГРЛС**, а не биологически активными добавками, поскольку последние не предназначены для лечения и профилактики недостаточности/дефицита витамина D, а являются лишь нутриентами для нормализации пищевого рациона, проходят контроль только при регистрации препарата, но не имеют контроля по мониторингу и регистрации нежелательных явлений (фармаконадзор), и, в соответствии с действующим законодательством, БАД-D в РФ могут применяться в дозах, не превышающих 600 МЕ/сут, что недостаточно для

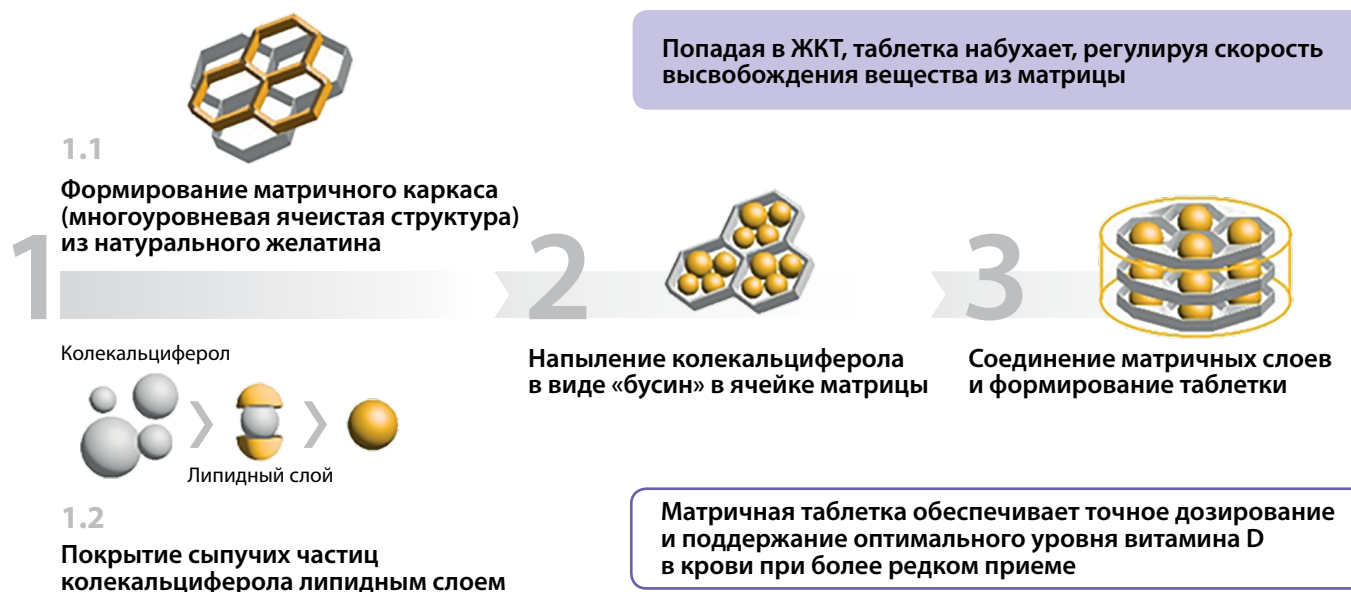


Таблица 1. Примеры режимов дозирования препарата Девилам* для профилактики и лечения дефицита витамина D

Доза колекальциферола	Таблетки Девилам 5000	Таблетки Девилам 50 000
Профилактика дефицита/ недостаточности витамина D: Колекальциферол 800–4000 МЕ в сутки ИЛИ 5000–30 000 МЕ в неделю ИЛИ 25 000–50 000 в месяц	Девилам 5000 через день ИЛИ Девилам 5000 от 1 до 6 таблеток в неделю	Девилам 50 000 1 таблетка 1 раз в месяц ИЛИ 1 таблетка 1 раз в 2 недели в зависимости от массы тела пациента
Профилактика дефицита/ недостаточности витамина D у лиц с морбидным ожирением или тяжелым нарушением функции кишечника 5000–10 000 МЕ в сутки	Девилам 5000 МЕ ежедневно	Девилам 50 000 МЕ 1 таблетка 1 раз в 2 недели
Лечение установленного дефицита/ недостаточности витамина D (<30 нг/мл)	Девилам 10 таб. По 5000 МЕ еженедельно	Девилам 50 000 МЕ 1 таб. 1 раз в неделю в течение 4 недель при уровне витамина D (20–30 нг/мл), в течение 8 недель при уровне витамина D <20 нг/мл, далее перейти на поддерживающие дозы колекальциферола

* — лекарственный препарат Девилам противопоказан при беременности и грудном вскармливании, поскольку не проводились рандомизированные клинические исследования у данных когорт пациенток.

Таблица 2. Алгоритм подбора дозы с лабораторным контролем уровня 25(OH)D

Прием витамина D*	Группы пациентов	Рекомендуемые дозы
Прием витамина D противопоказан	✓ активный саркоидоз; ✓ другие гранулематозы, сопровождающиеся гиперкальциемией; ✓ гиперпаратиреоз с уровнем общего кальция крови более 2,8 ммоль/л; ✓ пациенты с выявленной генетической мутацией (мутация 24-гидроксилазы)	-
	Взрослые 18+	800–4000 МЕ/сут ИЛИ 5000 МЕ через день ИЛИ 50 000 МЕ 1 раз в месяц (сезонность: ноябрь–апрель) Пример: высокодозный витамин D (Девилам) ✓ 5000–15 000–30 000 МЕ в неделю (1–6 таблеток в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в месяц (1 таблетка 50 000 МЕ в месяц)
Прием витамина D (определение исходной концентрации витамина D в крови перед назначением лекарственных препаратов витамина D не требуется)	Пожилые 65+	800–4000 МЕ/сут ИЛИ 5000 МЕ через день или 50 000 МЕ 1 раз в месяц (в течение всего года) Например, высокодозный витамин D (Девилам) ✓ 5000–15000–30 000 МЕ в неделю (1–6 таблеток в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в месяц (1 таблетка 50 000 МЕ в месяц)
	У некоторых пациентов или при наличии определенных заболеваний или состояний для профилактики рекомендуются в 2–3 раза более высокие дозы витамина D по сравнению со здоровыми взрослыми без других факторов риска (но без применения доз витамина D, превышающих 4000–10 000 МЕ/сут): - пациенты с синдромом мальабсорбции; - пациенты с ожирением ИМТ≥30 кг/м²; - пациенты с темной кожей (монголоидной и негроидной расы)	до 4000–5000–10000 МЕ/сут или 50 000 МЕ/раз в 2 недели (курс 8 недель, с последующим контролем уровня витамина D, при достижении целевых значений возможен длительный прием, при условии сохранения ожирения/мальабсорбции) Пример: высокодозный Витамин D (Девилам) ✓ 25–30 000 МЕ в неделю (5–6 таблеток по 5000 МЕ в неделю) или ✓ 50 000 МЕ в 2 недели (1 таблетка 50 000 МЕ в 2 недели)
	Пациенты с диагностированным остеопорозом, остеомалацией и др. костными заболеваниями перед назначением антирезорбтивной терапии	50 000 МЕ однократно , до инициации антирезорбтивной терапии, а далее — в соответствии с выше рекомендованными дозами в комплексе с препаратами для лечения остеопороза Например, Девилам 50 000 МЕ однократно с переводом на поддерживающую терапию

Прием витамина D*	Группы пациентов	Рекомендуемые дозы
Прием витамина D (требуется определение исходной концентрации витамина D в крови перед назначением лекарственных препаратов витамина D)**	Пациенты, нуждающиеся в активном скрининге, с высокой вероятностью выявления дефицита витамина D:	
	<i>остеопороз; остеопения; лица со скелетно-мышечной болью; хроническая болезнь почек; печеночная недостаточность; синдромы мальабсорбции (например, муковисцидоз, воспалительные заболевания кишечника, бариатрическая хирургия, радиационный энтерит); гиперпаратиреоз; хроническое лечение препаратами, влияющими на метаболизм витамина D (например, противосудорожными, противотуберкулезными препаратами, глюкокортикоидами, лекарствами от СПИДа, противогрибковыми средствами, холестирамином, гиполипидемическими препаратами, орлистатом); хронические аутоиммунные заболевания (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит); беременные и кормящие женщины; пациенты домов престарелых; пожилые люди с падениями или нетравматическими переломами в анамнезе; заболевания, образующие гранулемы, в неактивной форме (например, саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз, кокцидиомикоз); пациенты с болезнью Альцгеймера и сосудистыми нарушениями в анамнезе; пациенты, придерживающиеся вегетарианства или строгой диеты с целью быстрого снижения веса</i>	При выявленном дефиците витамина D (уровень 25(ОН)D<20 нг/мл): ✓ 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 недель внутри Например, Девилам 50 000 МЕ 1 таблетка в неделю 8 недель с последующим переводом на профилактическую терапию При выявленной недостаточности витамина D (уровень 25(ОН)D≥20 и <30 нг/мл): ✓ 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 недель внутри Например, Девилам 50 000 МЕ 1 таблетка в неделю 4 недели с последующим переводом на профилактическую терапию Следует избегать однократных доз свыше 50 000 МЕ особенно в старшей возрастной когорте пациентов После достижения адекватного уровня витамина D (уровень 25(ОН)D ≥30 нг/мл) у пациентов с ранее выявленным дефицитом/недостаточностью витамина D показан регулярный длительный прием препаратов витамина D в профилактических дозах!

* — длительный прием препаратов витамина D, особенно высокодозных, у пациентов с **деменцией/иными когнитивными нарушениями**, должен производиться под контролем родственников/сиделок/иного обслуживающего персонала;

** — рекомендовано определение **уровня кальция** в крови перед назначением терапевтических доз витамина D и через 2 месяца терапии;

*** — препараты витамина D наряду с кальцием входят в любые схемы и режимы лечения остеопороза. Если перед началом патогенетической терапии остеопороза пациент не принимал добавки витамина D и исследование концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови невозможно, а при этом планируется лечение сильными антирезорбтивными препаратами (золедроновая кислота, деносумаб), рекомендуется назначить умеренную нагрузочную дозу нативного витамина D — 5000 МЕ/сут в течение 10 дней либо однократно 50 000 МЕ, после чего перейти на обычную поддерживающую дозу 800–2000 МЕ/сут. [127–129].

— рекомендован **контроль концентрации витамина D** после 2 месяцев приема **терапевтических доз** витамина D. **Контроль следует проводить на 3–4 день после приема последней терапевтической дозы.**

лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D [130].

Эксперты рекомендовали широко использовать препарат Девилам (50 000 МЕ, 5 000 МЕ) в рамках зарегистрированной инструкции по применению — в качестве препарата выбора для профилактики и лечения дефицита/недостаточности витамина D, с учетом быстрого достижения терапевтического эффекта, хорошей переносимости и безопасности препарата, связанной с особым механизмом высвобождения действующего вещества и удобства интермиттирующего приема для достижения большей комплаентности пациентов проводимому лечению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Проект клинических рекомендаций РАЭ. Дефицит витамина D. НИИЦ Эндокринологии МЗ РФ, 2021
2. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
3. Пигарова Е.А. Неклассические эффекты витамина D // *Остеопороз и остеопатия*. — 2017. — Т. 20. — №3. — С. 90-101. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017390-101>
4. Игнатъева М.А., Новикова С.В., Костинов М.П. Метаболизм витамина D при нормальных и патологических состояниях у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2018. — Т. 18. — №1. — С. 30-36
5. Kumar J, Yadav A. Vitamin D deficiency pandemic among pregnant women. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(4):1515. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_202_19
6. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209–1216. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
7. Manson JE, Brannon PM, et al. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:1817-1820. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1608005>
8. Holc M. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
9. Silveira E, Moura L, Castro M, et al. Prevalence of Vitamin D and Calcium Deficiency and Insufficiency in Women of Childbearing Age and Associated Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(20):4351. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14204351>
10. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11881. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241511881>
11. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017;18:273–283. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9407-2>
12. Várbiro S, Takács I, Túó L, et al. Effects of Vitamin D on Fertility, Pregnancy and Polycystic Ovary Syndrome — A Review. *Nutrients*. 2022; 14(8):1649. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14081649>
13. Хабаров С.В., Хадарцева К.А., Волков В.Г. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2020. — Т. 20. — №5. — С. 45-53
14. Mansur JL, Oliveri B, Giaconia E, et al. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients*. 2022;14(9):1900. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14091900>
15. Adamczewska D, Slowikowska-Hilczar J, Walczak-Jędrzejowska R. The Association between Vitamin D and the Components of Male Fertility: A Systematic Review. *Biomedicine*. 2022;11(1):90. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11010090>
16. Calagna G, Catinella V, Polito S, et al. Vitamin D and Male Reproduction: Updated Evidence Based on Literature Review. *Nutrients*. 2022;14(16):3278. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14163278>
17. Homayouni-Meymandi M, Sotoodehnejadnematalahi F, Nasr-Esfahani MH. Relationship between Serum Vitamin D in Male, Sperm Function and Clinical Outcomes in Infertile Men Candidate for ICSI: A Cohort Study. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(2):115-121. doi: <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.522049.1067>
18. Morshed-Behbahani B, Doryanizadeh L, Shahali S, et al. Effect of and the association between vitamin D and outcomes of assisted reproductive techniques among infertile men and women: protocol for an overview of systematic reviews and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;13(3):e060483. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060483>
19. Cappola A, Auchter R, Fuleihan G, et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;00: 1–40. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad225>
20. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794-2802
21. Ju SY, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):206
22. William B. Grant Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>
23. Gaksch M, et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170791
24. Chakhtoura M, et al. Vitamin D supplementation and fractures in adults: a systematic umbrella review of meta-analyses of controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):882-898. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab742>
25. LeBoff MS, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med*. 2022;387(4):299-309
26. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2021(6). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
27. Баранов И.И., Дорофейников В.В., Зазерская И.Е., и др. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — E55) / Под ред. Гриневой Е.Н., Коган И.Ю., Уваровой Е.В. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020. 79 с.
28. Mousa A, Abell S, Scragg R, Courten B. Vitamin D in reproductive health and pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016;34:e1–13
29. Платонова Н.М., Рыбакова А.А., Никанкина Л.В., и др. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12693>
30. Gregor S, Casorat M, Amuchastegu S, et al. Regulatory T cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxy vitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol*. 2001;167:1945–1953
31. Tehrani HG, Mostajeran F, Banihashemi B. Effect of vitamin D supplementation on the incidence of gestational diabetes. *Adv Biomed Res*. 2017;6:79
32. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Endocrinology in pregnancy: Influence of maternal vitamin D status on obstetric outcomes and the fetal skeleton. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:69–83
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Девилам. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d0d5e5a-37a5-4fa8-8261-888e9194cd06
34. Laganà AS, Vitale SG, BanFrangé H, et al. Vitamin D in human reproduction: the more, the better? An evidence-based critical appraisal. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:4243–4251
35. Monasta G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2502-2512
36. Ozkan S, Jinda S, Greenfield K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following IVF. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1314–1319
37. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMA J Open*. 2013;1(2):77–82
38. Paffoni A, Ferrari S, Vigano P, et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2372–2376
39. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 2014;29:2032–2040
40. Zhao J, Huang X, Xu B, et al. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and metaanalysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:13
41. Chu J, Gallos I, Tobias A, et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(1):65–80

42. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика / Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. М., 2015. 75 с.
43. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция для взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации РАОП, 2016
44. Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. Дефицит витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Проблемы репродукции*. 2015;21(5):38-42
45. Alimirah F, Peng X, Yuan L. Cross talk between the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) and the vitamin D receptor (VDR) in human breast cancer cells: PPAR γ binds to VDR and inhibits 1 α ,25-dihydroxy vitamin D3 mediated transactivation. *Exp Cell Res*. 2012;318(19):2490–2497
46. Pal L, Berry A, Coraluzzi L, et al. Therapeutic effects of vitamin D and calcium in overweight women with overweight with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):965–968
47. He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Nutrients*. 2015;7:4555–4577
48. Kumar A, Barki S, Raghav V, et al. Correlation of vitamin D with metabolic parameters in polycystic ovarian syndrome. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2017;6(1):115
49. Shojaeian Z, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, menstrual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(4):359-369
50. Pal L, Zhang H, Williams J, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3027–3035
51. Zhao J, Liu S, Wang Y, et al. Vitamin D improves the outcome of in vitro fertilization (IVF) in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Minerva Med*. 2019;110(3):199–208
52. Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and fertility preservation. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017; 60(3):517-523. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000311>
53. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current obstetrics and gynecology reports*. 2017;6(1):34-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>
54. Aerts L, Grangier L, Streuli J, et al. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:2-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008>
55. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: Различные грани проблемы. — СПб.: ЭкоВектор, 2017. — 615 с.
56. Giampaolino P, Corte LD, Foreste V, Bifulco G. Is there a Relationship Between Vitamin D and Endometriosis? An Overview of the Literature. *Curr Pharm Des*. 2019;25(22):2421-2427. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190722095401>
57. Miyashita M, Koga K, Izumi G, et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2371-2379. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1515>
58. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2273-2278. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dem142>
59. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95. doi: <https://doi.org/10.1159/000486536>
60. Pagliardini L, Viganò P, Molgora M, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Infertile Women Referring for Assisted Reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972-9984. doi: <https://doi.org/10.3390/nu712516>
61. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.2.447>
62. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Viganò P, Candiani M. High Rate of Endometriosis Recurrence in Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(6):376-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.06.012>
63. Cho MC, Kim JH, Jung MH, et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*. 2019. doi: <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.00122>
64. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(5):420-430. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws247>
65. Baek JC, Jo JY, Lee SM, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(3):125-131. doi: <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.00416>
66. Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(12). doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0016>
67. Денисова А.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н. Статус 25(OH) D у больных наружным генитальным эндометриозом и клиническая эффективность применения колекальциферола в терапии заболевания // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2021. — Т. 70. — №4. — С. 125-133. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD62883>
68. Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):164-167. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1239254>
69. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников // *Трудный пациент*. — 2018. — Т.16. — №4. — С. 34-39
70. Yarmolinskaya M, Denisova A, Tkachenko N, et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(sup1):40-43. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2006516>
71. Zelenko Z, Aghajanova L, Irwin JC, Giudice LC. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2012;19(2):152–162. doi: <https://doi.org/10.1177/1933719111415546>
72. Bergadà L, Pallares J, Arcidiacono MV, Cardus A, Santacana M, Valls J, et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Laboratory Investigation*. 2014;94(6):608–622. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.57>
73. Ярмолинская М.И., и др. Анализ экспрессии рецепторов витамина D у больных наружным генитальным эндометриозом // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №3. — С. 117-123
74. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod*. 2012;27(7):2010-2019. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des150>
75. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *European journal of pharmacology*. 2013;715(1-3):72-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.016>
76. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sari G. 1-Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 Regresses Endometriotic Implants in Rats by Inhibiting Neovascularization and Altering Regulation of Matrix Metalloproteinase. *Postgraduate medicine*. 2014;126(1):104-110. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.01.2730>
77. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D3 (холекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2019. — Т. 19. — №3. — С. 37-42
78. Burjiah A, Adi A, Widjati W. Vitamin D inhibited endometriosis development in mice model through interleukin 17 modulation. *Open Vet J*. 2022;12(6):956. doi: <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i6.23>
79. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Soleymani-dodaran M, et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4960-4966. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.901838>

80. Lasco A, Catalano A, Benvenia S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(4):366-367. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.715>
81. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17:327-346. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>
82. Ярмолинская М.И., Денисова А.С. Способ лечения наружного генитального эндометриоза, 2020
83. Ярмолинская М.И. ред. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 384 с.
84. Sha S, Chen L-J, Brenner H, Schöttker B. Associations of 25-hydroxyvitamin D status and vitamin D supplementation use with mortality due to 18 frequent cancer types in the UK Biobank cohort. *Eur J Cancer*. 2023;191:113241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113241>
85. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;174:284-289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.009>
86. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-393. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>
87. William B. Grant Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 366. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4673>
88. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>
89. Anagnostis P, et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. *Maturitas*. 2023;169:2-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.12.0062>
90. Bener A, Saleh NM. Low vitamin D, and bone mineral density with depressive symptoms burden in menopausal and postmenopausal women. *J Midlife Health*. 2015;6(3):108-114. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-7800.165590>
91. Berridge MJ. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):80-92. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.116.013227>
92. Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома // *Акушерство и женские болезни*. 2018;67(3):74-82. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>
93. Riazi H, Ghazanfarpour M, Taebi M, Abdolalian S. Effect of Vitamin D on the Vaginal Health of Menopausal Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(3):109. doi: <https://doi.org/10.6118/jmm.19194>
94. Purdue-Smithe AC, Whitcomb BW, Szegda KL, et al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1493-1501. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145607>
95. Alinia T, Sabour S, Hashemipour M, et al. Relationship between vitamin D levels and age of menopause and reproductive lifespan: Analysis based on the National health and nutrition examination survey (NHANES) 2001-2018. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;289:183-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.09.003>
96. Speroff L, Fritz MA. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. *Clinical gynaecologic endocrinology and infertility*. 2011:566-88
97. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167:1159-65
98. Vacek JL, Vanga SR, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2012;109:359-63
99. Mei Z, Hu H, Zou Y, Li D. The role of vitamin D in menopausal women's health. *Front Physiol*. 2023;14:1211896. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1211896>
100. Erdélyi A, Pálfi E, Túó L, et al. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause-A Review. *Nutrients*. 2023;16(1):27. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16010027>
101. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1-75
102. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168:1568-75
103. Ferreira PP, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23(1):24-31. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1611761>
104. Hao L, Lu A, Gao H, Niu J, Prabakar K, Seraj SS, Pan Y. The Effects of Vitamin D on Markers of Glucose and Obesity in Postmenopausal Women: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2023;45(9):913-920. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.07.009.1>
105. Legan M, Barbič M, Osredkar J, Blagancje M. Association of vitamin D deficiency and pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Womens Midlife Health*. 2022;8(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40695-022-00078-7>
106. Paul ZR, Khanam NN, Barai SC, et al. Association of Low Vitamin D Level with Pelvic Organ Prolapse in Post Menopausal Women: A Case Control Study. *Mymensingh Med J*. 2023;32(4):1109-1117
107. Kaur H, Bala R, Nagpal M. Role of Vitamin D in urogenital health of geriatric participants. *J Midlife Health*. 2017. doi: https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_84_16
108. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 25
109. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации // *Акушерство и гинекология (спецвыпуск). Проблемы репродукции*. — 2015. — Т. 21. — №6. — С. 321
110. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. 2012;19:152-171
111. SOGC clinical practice guideline, The Management of Uterine Leiomyomas. 2015;318
112. Bjelakovic G, Gluud L, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults
113. Ким Т.Х., Ли Х.Х., Парк Дж. Иммуногистохимическое обнаружение рецептора 1,25-дигидрокси витамина D во влагалище человека. *Иран Дж. // Репрод Мед*. 2014. — Т. 12. — С. 805-810;
114. Пайк Дж.В., Мейер М.Б. Рецептор витамина D: новые парадигмы регуляции экспрессии генов с помощью 1,25-дигидроксивитамина D(3) // *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010. — Т. 39. — С. 255-269
115. Ильдирим Б., Калели Б., Дузан Э., Топуз О. Влияние лечения витамином D в постменопаузе на атрофию влагалища // *Матернатас*. — 2004. — Т. 49. — С. 334-337
116. Бала Р., Каур Х., Нагпал М. Подлинность витамина D в модифицированном индексе здоровья влагалища у пожилых людей. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. — 2016. — Т. 5. — С. 4119-4122
117. Рад П., Тадайон М., Аббаспур М., и др. Влияние витамина D на атрофию влагалища у женщин в постменопаузе. *Иран. // J Nurs Midwifery Res*. — 2015. — Т. 20. — С. 211-215
118. Чека М.А., Гарридо А., Прат М., и др. Сравнение ралоксифена и кальция плюс витамина D при вагинальной атрофии после прекращения длительной гормональной терапии в постменопаузе у женщин с остеопорозом. Рандомизированное однолетнее проспективное исследование с замаскированной оценкой // *Матернатас*. — 2005. — Т. 52. — С. 70-77
119. Зареаи М. Влияние витамина Е на атрофию влагалища у женщин в постменопаузе // *Цените здоровье*. — 2014. — Т. 17. — А750
120. Bouzid D, Merzouki S, Bachiri M, et al. Vitamin D3 a new drug against *Candida albicans*. *J Mycol Med*. 2017;27(1):79-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.10.003>
121. Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):795-803. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d34806>
122. Морозова Ю.Е., Тарасова М.А. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома // *Акушерство и женские болезни*. — 2018. — Т. 67. — №3. — С. 74-82. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>

123. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением // *Формулы фармации*. — Т. 2. — №1. — С. 36-43
124. De Niet S, Coffiner M, Da Silva S, et al. A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D₃ Supplementation. *Nutrients*. 2018;10(6):659
125. Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1578-1587
126. Karampela I, Sakellidou A, Vallianou N, et al. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):162-180
127. Белая Ж.Е., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., и др. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Применение высокодозного витамина D для профилактики и лечения дефицита витамина D, в том числе у коморбидных пациентов в практике эндокринологов, ревматологов, геронтологов и терапевтов/ ВОГП» // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 10-20. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13171>
128. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — №4. — С. 403-408. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
129. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of 2008 recommendations from European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(4):305-13. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.766162>
130. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., и соавт. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — №4. — С. 338-345

Рукопись получена: 29.04.2024. Одобрена к публикации: 29.04.2024. Опубликовано online: 30.04.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

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

Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Artymuk, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>; Researcher ID: N-2919-2016; Scopus Author ID: 35108913300; SPIN-код: 7348-9673; e-mail: artymuk@gmail.com

Веснина Анна Федоровна, к.м.н. [Anna F.Vesnina, MD, PhD]; e-mail: annvesnina@yandex.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор [Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>; Scopus Author ID: 55981393900; SPIN-код: 5683-6741; e-mail: zazera@mail.ru

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Y. Karakhalis, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>; Scopus Author ID: 56611990800; SPIN-код: 9745-8697; e-mail: lomela@mail.ru

Каткова Надежда Юрьевна, д.м.н., профессор [Nadezhda Y. Katkova, MD, PhD, Professor]; Scopus Author ID: 57200605131; SPIN-код: 7967-5759; e-mail: katkova_nu@inbox.ru

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

Сахаутдинова Индира Венеровна, д.м.н., профессор [Indira V. Sakhautdinova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-8275>; Scopus Author ID: 57210148389; SPIN-код: 2165-2078; e-mail: indira2172@yandex.ru

Спиридонова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Spiridonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3390-8034>; Researcher ID: S-6918-2016; Scopus Author ID: 56089251400; SPIN-код: 3079-3658; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор [Marina B.Khamoshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>; Researcher ID: E-6154-2017; Scopus Author ID: 36182882600; SPIN-код: 6790-4499; e-mail: mbax999@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор [Natalya I. Tapilskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Веснина А.Ф., Зазерская И.Е., Карахалис Л.Ю., Каткова Н.Ю., Пигарова Е.А., Сахаутдинова И.В., Спиридонова Н.В., Тапильская Н.И., Хамошина М.Б., Шереметьева Е.В., Юренева С.В., Ярмолинская М.И. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Высокодозный витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога» // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 103-116. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13465>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Artymuk NV, Vesnina AF, Zazerskaya IE, Karahalis LY, Katkova NY, Pigarova EA, Sakhautdinova IV, Spiridonova NV, Tapilskaya NI, Khamoshina MB, Sheremeteva EV, Yureneva SV, Yarmolinskaya MI. Resolution of the national interdisciplinary council of experts "High-dose vitamin D (Devilam) in the practice of an obstetrician-gynecologist". *Problems of Endocrinology*. 2024;70(2):103-116. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13465>