

TOM 70 №3 2024
2024 VOL. 70 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

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

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатный Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Гриворонский 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 31.05.2024 г.
Подписано в печать 30.06.2024 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, №3

Май-Июнь

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 3

May-June

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. Bezlepina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
С.В. Сумина, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Г. Кузьмин ИСТОРИЯ ИНСТИТУТА ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ГНЦ РФ ФГБУ «НИИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ	4	Sumina S.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Kuzmin A.G. THE HISTORY OF THE INSTITUTE OF HIGHER AND ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION OF THE ENDOCRINOLOGY RESERCH CENTRE
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
А.С. Ермолаева, В.В. Фадеев АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СРОКИ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ	9	Ermolaeva A.S., Fadeyev V.V. TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: PREVALENCE, TIME AND PREDICTORS OF DEVELOPMENT
А.М. Лапшина МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ В КОРТИКОТРОПНЫХ ОПУХОЛЯХ ГИПОФИЗА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	23	Lapshina A.M. MOLECULAR GENETIC ABNORMALITIES IN ACTH- SECRETING PITUITARY TUMORS (CORTICOTROPINOMAS): FUNDAMENTAL RESEARCH AND PROSPECTS FOR USE IN CLINICAL PRACTICE
В.С. Пронин, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Е.В. Пронин, А.М. Лапшина, Л.С. Урусова УНИФИКАЦИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ	31	Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V., Lapshina A.M., Urusova L.S. UNIFICATION OF PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PITUITARY GLAND. CONTROVERSIAL ISSUES OF THE NEW CLASSIFICATION
Е.Г. Бессмертная, А.А. Михеенков, А.С. Колодина, Т.Н. Аксенова, Д.М. Бабаева, Я.О. Груша, Н.Ю. Свириденко ЭТАПНОСТЬ И ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА	46	Bessmertnaya E.G., Mikheenkoy A.A., Kolodina A.S., Aksenova T.N., Babaeva D.M., Grusha Y.O., Sviridenko N.Y. PHASING AND CONTINUITY OF THE TREATMENT OF THYROID EYE DISEASE IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE
З.Т. Усеинова, Е.А. Пигарова, Д.Г. Бельцевич, А. Шевэ, Л.К. Дзеранова, И.И. Ситкин, Н.В. Тарбаева, А.В. Хайриева, М.В. Дегтярев, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Е.В. Бондаренко ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ	55	Useinova Z.T., Pigarova E.A., Bel'tseovich D.G., Chevays A., Dzeranova L.K., Sitkin I.I., Tarbaeva N.V., Khairieva A.V., Degtyarev M.V., Platonova N.M., Troshina E.A., Bondarenko E.V. FULMINANT HYPERCORTICISM DUE TO ACTG PRODUCING PHEOCHROMOCYTOMA
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Р.М. Гусейнова, А.В. Доровских, О.В. Васюкова, Е.А. Шестакова, П.Л. Окорокров, Н.Г. Мокрышева ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВА ОЖИРЕНИЯ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА	67	Guseinova R.M., Dorovskikh A.V., Vasyukova O.V., Shestakova E.A., Okorokov P.L., Mokrysheva N.G. THE CAUSES OF OBESITY RELAPSE AFTER WEIGHT LOSS
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
А.Р. Бенина, А.А. Колодкина, А.Н. Тюльпаков, Н.Ю. Калинин, Д.Н. Бровин, А.В. Аникиев, О.С. Даниленко, М.С. Шеремета, В.В. Захарова, Е.Н. Солодовникова, О.Б. Безлепкина ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ	74	Benina A.R., Kolodkina A.A., Tiul'pakov A.N., Kalinchenko N.Y., Brovin D.N., Anikiev A.V., Danilenko O.S., Sheremeta M.S., Zakharova V.V., Solodovnikova E.N., Bezlepkina O.B. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN
С.Р. Еникеева, И.С. Чугунов, М.А. Карева, М.В. Куркина, Е.Ю. Захарова, С.В. Михайлова, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СТРУКТУРЕ Х-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ	83	Enikeeva S.R., Chugunov I.S., Kareva M.A., Kurkina M.V., Zakharova E.Y., Michailova S.V., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G. ADRENAL INSUFFICIENCY AS PART OF X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY
Н.А. Макрецкая, И.Г. Воронцова, А.А. Буянова, Д.О. Коростин, Е.Е. Петряйкина, А.Н. Тюльпаков СИНДРОМАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ РИБОСОМАЛЬНОГО БЕЛКА EL13	93	Makretskaya N.A., Vorontsova I.G., Buianova A.A., Korostin D.O., Petryaykina E.E., Tiul'pakov A.N. SYNDROMIC GROWTH RETARDATION CAUSED BY IMPAIRED FUNCTION OF THE RIBOSOMAL PROTEIN EL13
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
Т.С. Паневин, Р.В. Роживанов, Е.Г. Зоткин, М.Е. Диатроптов, С.И. Глухова, Е.Ю. Самаркина КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА	98	Panevin T.S., Rozhivanov R.V., Zotkin E.G., Diatroptov M.E., Glukhova S.I., Samarkina E.Y. CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN MEN DEPENDING ON TESTOSTERONE LEVELS

ИСТОРИЯ ИНСТИТУТА ВЫСШЕГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ



© С.В. Сумина*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, А.Г. Кузьмин

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России гордится не только своими достижениями в области персонализированного подхода к обследованию и лечению пациентов в соответствии с принципами доказательной медицины, использованием современных технологий диагностики и лечения, но и богатейшей историей подготовки научных и лечебных кадров. Центр на протяжении многих лет привлекает лучших и наиболее талантливых выпускников высших медицинских учреждений, становясь *alma mater* для молодых врачей — эндокринологов, детских эндокринологов и диетологов. Специалисты, выпускники НМИЦ эндокринологии, вносят значительный вклад в развитие медицины, проводя исследования, создавая инновационные методы лечения и помогая пациентам не только в нашей стране, но и за ее пределами. Однако ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» знаменит не только своим качественным и всесторонним обучением, но и опытным, преданным своему делу преподавательским составом, дающим обучающимся уникальные возможности для профессионального роста. Целью данной статьи является отражение наиболее важных вех в развитии образования в НМИЦ эндокринологии, которое начало свое становление более века назад, в тяжелейший для нашей страны переходный период.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ординатура; образование; эндокринология.

THE HISTORY OF THE INSTITUTE OF HIGHER AND ADDITIONAL PROFESSIONAL EDUCATION OF THE ENDOCRINOLOGY RESEARCH CENTRE

© Sofya V. Sumina*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Anatoly G. Kuzmin

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The Endocrinology Research Centre is proud not only of its achievements in the area of personalized approach to the examination and treatment of patients in accordance with the principles of evidence-based medicine, the use of modern diagnostic and treatment technologies, but also of its rich history of training scientific and medical personnel. For many years the Center has been attracting the best and most talented graduates of higher medical institutions, becoming the “*alma mater*” for young doctors - endocrinologists, pediatric endocrinologists and nutritionists. Specialists, graduates of NMRC, make a significant contribution to the development of medicine, conducting research, creating innovative methods of treatment and helping patients not only in our country, but also abroad. However, the State Research Center of the Russian Federation FGBU «NMRC Endocrinology» is famous not only for its high-quality and comprehensive training, but also for its experienced, dedicated teaching staff, giving students unique opportunities for professional growth. The purpose of this article is to reflect the most important milestones in the development of education at NMIC Endocrinology, which began its formation more than a century ago, during the most difficult period of transition for our country.

KEYWORDS: residency; education; endocrinology.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

История образовательных программ по эндокринологии начинается с 1896 г. и связана с именем основателя русской клинической эндокринологии Василия Дмитриевича Шервинского. Именно благодаря его деятельности были организованы лекции по эндокринным заболеваниям для терапевтов и студентов высших медицинских учреждений. В своих лекциях Василий Дмитриевич первым в нашей стране изложил клинику базедовой болезни, микседемы, аддисоновой болезни, нарушений роста, гипофизарных заболеваний и др. В лекционном материале он подчеркивал необходимость комплексного применения различных методов лечения: диеты, медикамен-

тозной терапии, хирургического вмешательства, а также большое значение придавал личной и общественной гигиене в предупреждении заболеваний и лечении больных, которое называл «общественным лечением». Для улучшения педагогического процесса Шервинский ввел в практику демонстрацию музейных анатомических и патоморфологических препаратов. В 1929 г., совместно с отечественным патологом Гавриилом Петровичем Сахаровым, Василий Дмитриевич выпустил первое фундаментальное отечественное руководство по клинической эндокринологии «Основы эндокринологии», которое стало настольной книгой для подготовки поколений эндокринологов и по многим параметрам актуально до сих пор. В последующем, благодаря настойчивости



и энергичности В.Д. Шервинского, в 1933 г. организовываются курсы подготовки врачей-терапевтов по эндокринологии на базе Центрального института усовершенствования врачей, что в дальнейшем стало основой для создания кафедры эндокринологии.

СТАНОВЛЕНИЕ ОРДИНАТУРЫ

Ординатура, как считается, берет свое начало с предложения 1843 г. профессоров А.И. Овера и А.И. Поля из клиник факультетской терапии и госпитальной хирургии, соответственно, медицинского факультета Московского университета. Согласно этому предложению, рекомендовалось назначать помощниками ассистентов и адъюнктов госпитальных клиник лучших студентов последнего курса. Эти обучающиеся должны были жить в больничном здании и несколько раз в день навещать больных, которых вели эти ассистенты, в палатах и тем самым быстрее знакомиться с практическими предметами. Однако в таком виде ординатура не была реализована, но в качестве прообраза современной ординатуры организована 2-годичная конкурсная ассистентура.

Ординатура же, как форма подготовки высококвалифицированных врачей, создана в 1925 г. Однако первый свод правил, регламентирующих ее организацию и отбор претендентов, появился лишь в феврале 1938 г. Согласно ему, в клиническую ординатуру принимались по конкурсу врачи до 35 лет с опытом работы не менее трех лет, и только в отдельных случаях зачислялись врачи из числа выпускников ВУЗов. Не все образовательные учреждения имели возможность организовать ординатуру, а только ведущие ВУЗы и научные организации, позже — институты усовершенствования врачей. Государственный институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов РСФСР получил право проведения ординатуры на своей базе одним из первых. Задача клинической ординатуры заключалась в глубоком освоении эндокринологии, принципов правильного клинического подхода к пациенту, овладении методами современного клинического исследования. Обучение исходно строилось на основании индивидуального плана, включавшего в себя теоретическую и лечебно-профилактическую работы с обязательной ежедневной проверкой сделанного на профессорских обходах, конференциях, индивидуальных собеседованиях. Ординаторы привлекались к составлению литературных обзоров, описанию отдельных случаев из практики, демонстрации пациентов на врачебных конференциях. Все вышеназванные обязанности ординаторов ставили своей целью расширение клинической эрудиции и мышления, воспитания навыков исследовательской работы, что было необходимо для дальнейшей врачебной деятельности и продолжения образовательного процесса в аспирантуре.

Профессор Николай Адольфович Шерешевский, ученик В.Д. Шервинского, в 1934 г. назначается на должность главы Всероссийского института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов. Деятельность Николая Адольфовича была связана как с научно-исследовательской работой, так и с учебно-воспитательной. Объединение клиники и науки стало основой образовательной программы ординатуры по эндокринологии во Всерос-

сийском институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов. Среди московских врачей того времени были широко известны «шерешевские консультационные приемы», в рамках которых разбирались самые тяжелые клинические случаи для диагностики и лечения по эндокринной патологии. Вот как описывают обучающиеся этот процесс: «В январе 1933 г. мы приступили к работе в клинике Института под непосредственным руководством проф. Шерешевского. Метод всестороннего обследования больных, разбора каждого из них в непосредственном присутствии и участии, последовательное выдвижение и изучение проблем, вытекающих из каждой категории заболеваний, и проработка наиболее злободневных из них на конференциях — обогащают наши знания, способствуют расширению врачебного кругозора и синтетическому подходу к предмету. Каждый из нас имеет свою палату в составе трех больных, которых он курирует самостоятельно под наблюдением старшего ассистента».

Екатерина Алексеевна Васюкова, ставшая в 1952 г. директором института, продолжила курс, взятый Николаем Адольфовичем. Ее клинические разборы и лекции отличались особой яркостью и глубиной содержания. Ею были написаны множественные сборники и руководства по эндокринологии. Проводимые семинарские занятия и клинические разборы тяжелых и интересных случаев заболеваний учили врачей формировать клиническое мышление.

Дальнейшее развитие образования перешло от клинической эндокринологии в сторону фундаментальной. Академиками АМН СССР, профессорами Николаем Алексеевичем Юдаевым и Юрием Александровичем Панковым, реорганизовывается структура института, строится и оснащается новейшим оборудованием экспериментальный корпус, организуются новые специализированные клинические и экспериментальные лаборатории, происходит подготовка фундаментально-ориентированных высококвалифицированных кадров и разрабатывается комплексная программа исследований в области эндокринологии в соответствии с задачами современной науки.

В 1989 г. директором института становится академик Иван Иванович Дедов, специалист с большим научным, клиническим и педагогическим опытом. Под его руководством вводится новая специальность «Диабетология» в качестве дополнительной подготовки эндокринологов при лечении пациентов с сахарным диабетом. Важным этапом руководства Ивана Ивановича становится введение обучения пациентов не только с сахарным диабетом, но и с другими патологиями эндокринной системы. В дальнейшем обучение пациентов внедряется на территории всей страны в рамках школ пациентов и федеральной программы «Борьба с сахарным диабетом», которая была инициирована и успешно реализована при его непосредственном участии и контроле. Новые междисциплинарные направления помощи пациентам, созданные И.И. Дедовым, плотно интегрировались не только в лечебный, но и в научный процесс, давая обучающимся бесценный клинический опыт.

В сентябре 2016 г. по приказу академика Ивана Ивановича Дедова на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России создается Институт высшего и дополнительного профессионального образования,

директором которого назначается доктор медицинских наук Екатерина Александровна Пигарова. В Институте образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России создан фонд современной учебной литературы, авторами которой являются ведущие отечественные и зарубежные специалисты, выпускаются учебники, учебные пособия и монографии по эндокринологии. Помимо основных специальностей «Эндокринология» и «Детская эндокринология», с 2017 г. стартовало обучение по специальности «Диетология», которая, безусловно, является актуальнейшим направлением в современном мире и исконно близким к эндокринологии.

Педагогический и кадровый потенциал ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России уникален. На кафедрах трудятся настоящие профессионалы, обладающие исключительным педагогическим мастерством. Кафедрой эндокринологии заведует академик РАН Галина Афанасьевна Мельниченко, кафедрой диабетологии и диетологии — академик РАН Марина Владимировна Шестакова, кафедрой детской эндокринологии-диабетологии — академик РАН Валентина Александровна Петеркова.

Все кафедры проводят активную работу по созданию и внедрению инновационных подходов в медицинском образовании, формированию междисциплинарных оценочных процедур, использованию современных практикоориентированных образовательных технологий в системе подготовки кадров высшей квалификации.

В 2020 г., с приходом к руководству Центра члена-корреспондента РАН Натальи Георгиевны Мокрышевой, повышаются требования к ординаторам. Разрабатывается методика отбора обучающихся в ординатуру для дальнейшего прохождения обучения в передовых лабораториях Центра. Ежегодно более 30 ординаторов получают возможность освоить дополнительный курс по лабораторным методам исследования и лечения, поработать в лабораториях и защитить квалификационную работу. Система подготовки кадров включает также проводимые на ежегодной основе Конкурс молодых ученых, Конкурс научных проектов и Эндокринологический научный кружок. Все это позволяет сформировать у обучающихся важные научные компетенции, необходимые для дальнейшего планирования и выполнения научной работы. В 2020 г. создана кафедра персонализированной и трансляционной медицины, которую возглавила Наталья Георгиевна Мокрышева. Уникальной направленностью работы кафедры стало внедрение передовых технологий диагностики и лечения эндокринных заболеваний через современные образовательные технологии, а также формирование и развитие научно-исследовательских компетенций у обучающихся.

СТАНОВЛЕНИЕ АСПИРАНТУРЫ

Подготовка научных и научно-педагогических кадров через аспирантуру в нашей стране берет начало в 1925 г. Появление этой ступени послевузовского профессионального образования было вызвано острой нехваткой кадров высшей научной квалификации и неудовлетворительным функционированием существовавших на тот момент форм воспроизводства этих кадров.

До начала 1930-х для регулирования сферы деятельности аспирантуры практически ничего не предпринималось: не было четких инструкций относительно форм и методов организации обучения в аспирантуре, руководства аспирантами, ответственности за их подготовку и т.д. Также не было ясности в вопросах критериев успешного прохождения аспирантуры и обязательной защиты диссертационной работы по завершению обучения.

Только с середины 1930 г. в СССР стала формироваться система аспирантуры, создание диссертационных исследований и аттестация ученых. В Наркомздраве была создана специализированная комиссия по отбору аспирантов, которая включала выдающихся медиков под руководством Христиана Георгиевича Раковского. Для контроля за реализацией программ аспирантуры сформирована Центральная проверочная комиссия. Из отчетов комиссии 1935–1936 гг. понятно, что знание иностранного языка у аспирантов было крайне неудовлетворительно, многие плохо разбирались в основополагающих отраслях — физике, химии, биологии, биохимии, да подчас и в клинических дисциплинах.

13 января 1934 г. в свет выходит Постановление правительства «О подготовке научных и научно-педагогических работников», на основе которого была проведена проверка работы аспирантуры и вводились регулярные ежегодные проверки успеваемости аспирантов, четко определена образовательная составляющая аспирантской подготовки, и закреплена практика представления и защиты аспирантами диссертационной работы. Согласно этому постановлению аспиранты или соискатели ученой степени кандидата наук допускались к защите диссертации только после сдачи кандидатских экзаменов, которые включали экзамен по общей дисциплине, определяющей специальность аспиранта в целом, по другой дисциплине, соответствующей его более узкой специализации, а также по диалектическому и историческому материализму и иностранному языку.

План подготовки аспиранта был рассчитан, как и сейчас, на три года: на первом году обучения аспирант должен был заниматься изучением иностранных языков (не менее двух), марксистско-ленинской методологией, а также самостоятельной работой по специальности с консультацией научного руководителя и посещением лекций. На втором году к этому добавлялась педагогическая работа и начиналась работа над диссертацией. Третий год был в основном посвящен работе над диссертацией с консультацией научного руководителя, а также небольшой педагогической работе (порядка 20–25% рабочего времени аспиранта отводилось на работу с научным руководителем и 75–80% — на самостоятельную работу по теме исследования).

В 1938 г. секретарю центральной аспирантской комиссии Наркомздрава РСФСР от Николая Адольфовича Шерешевского поступает план работы для аспирантов. Было предложено прохождение аспирантуры цикловым методом: по 4 месяца работы в морфологической, патоморфологической и биохимической лабораториях, 2 месяца в лаборатории фармакологии и биологического контроля и полугодовая работа в клиническом отделе института. На протяжении полутора лет аспирант был обязан выполнять определенные виды заданий: изучать клинику заболеваний эндокринной

системы, самостоятельно вести эндокринных больных, детально обрабатывая каждый отдельный случай, изучать всю простую и сложную методику обследования эндокринного больного, прорабатывать разделы теоретической и клинической эндокринологии по соответствующей монографической литературе, обязательно изучать иностранные языки, выступать с докладами обзорного и клинического характера на конференциях института, вести самостоятельную научную работу под руководством директора клиники, принимать участие в коллективной научной работе клиники. Каждое полугодие аспирант был обязан сдавать специальный зачет по пройденному курсу и отчитываться о проделанной работе. По окончании аспирантуры необходимо было предоставить диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

На протяжении следующих пятнадцати лет Институт экспериментальной эндокринологии создал квалифицированные научные кадры и практических работников, из которых многие получили ученые степени, организовал ряд курсов по усовершенствованию врачей. Народный комиссариат здравоохранения РСФСР, принимая во внимание все вышеуказанные заслуги Института, принял решение объявить благодарность Николаю Адольфовичу Шерешевскому и всему коллективу за проделанную работу по созданию и развитию советской эндокринологии.

Фундаментальные и клинические научные исследования в области эндокринологии при академике Иване Ивановиче Дедове вышли на новый уровень с выделением таких приоритетных направлений, как изучение нейроэндокринной системы в онто- и филогенезе, изучение геномных и постгеномных технологий, протеомных маркеров патогенеза болезней эндокринной системы, разработка и внедрение в клиническую практику новейших высокотехнологичных методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных эндокринопатиями, разработка генных, клеточных технологий и нанотехнологий в лечении гормонально-активных опухолей эндокринных желез, болезней гипоталамо-гипофизарной и репродуктивной систем, наследственных эндокринопатий детского возраста, проблем мужского

и женского репродуктивного здоровья от рождения до мено- и андропauзы и многих других.

В 2020 г. под руководством академика РАН Ивана Ивановича Дедова и члена-корр. РАН Натальи Георгиевны Мокрышевой на базе «НМИЦ эндокринологии» создается уникальное научное подразделение — Национальный центр мирового уровня. В его структуре открывается множество фундаментальных лабораторий, которые дают возможность планирования и защиты диссертаций нового уровня и публикаций в ведущих журналах мира. Достижения центра были отмечены присвоением учреждению статуса Государственного научного центра в апреле 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время подготовка кадров для эндокринологической отрасли переживает существенный подъем, несмотря на выраженный дефицит кадров в медицине в целом, в том числе в области эндокринологии. Создание Института образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России позволило консолидировать современные образовательные технологии, расширить программы образования и подтвердить историческое значение Центра как флагмана эндокринологического образования и науки.

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. Сумина С.В. — написание рукописи; Пигарова Е.А. — внесение существенных правок в рукопись; Дзеранова Л.К. — внесение существенных правок в рукопись; Кузьмин А.Г. — внесение существенных правок в рукопись.

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., Кандрор В.И., Маколина Н.П., Иванова Н.Д. К истории эндокринологии в России. В.Д. Шервинский // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — №1. — С. 74- 76
2. Мельниченко Г.А. Развитие эндокринологии в России (90-летие Российской ассоциации эндокринологов) // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — №1. — С. 4- 10. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20156114-10>
3. Зелинский Б.А., Кучук А.П. Совершенствование подготовки субординаторов-терапевтов по эндокринологии // *Терапевтический архив*. — 1988. — № 9. — С. 147- 148
4. Циклик А.М. В.Д. Шервинский. М.: Медицина, 1972. 40 с. (Выдающиеся деятели отечественной медицины и здравоохранения)
5. Российский Д.М. Очерк истории развития эндокринологии в России. М.: Издание автора, 1926. 16 с.
6. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: сайт. — URL: <https://www.endocrincentr.ru>

Рукопись получена: 19.05.2024. Одобрена к публикации: 04.06.2024. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сумина Софья Валерьевна [Sofya V. Sumina]; адрес: (117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11) [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8571-8796>; e-mail: sumina.s.v@yandex.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

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>;

SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Кузьмин Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [Anatoly G. Kuzmin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1387-8536>;

SPIN-код: 7804-2128; e-mail: kuzmin.anatoliy@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сумина С.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Кузьмин А.Г. История института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13470>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sumina SV, Pigarova EA, Dzeranova LK, Kuzmin AG. The history of the institute of higher and additional professional education of the Endocrinology Reserch Centre. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13470>

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ 2 ТИПА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СРОКИ И ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ



© А.С. Ермолаева*, В.В. Фадеев

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

ОБОСНОВАНИЕ. Амiodарон занимает ведущую позицию в аритмологической практике в профилактике и купировании различных нарушений ритма сердца. Амiodарон — индуцированный тиреотоксикоз 2 типа — нередкое осложнение терапии препаратом, наиболее сложный вид дисфункции щитовидной железы как по тяжести клинических проявлений, так и с точки зрения понимания механизмов патогенеза, возможности дифференциальной диагностики и обеспечения эффективного лечения. В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни населения, соответствующим ростом частоты нарушений ритма сердца проблема не теряет актуальности. Выявление предикторов, оценка и прогнозирование индивидуального риска развития данной патологии щитовидной железы — необходимость в повседневной клинической практике для принятия взвешенного решения при назначении антиаритмика, определении алгоритма дальнейшего динамического наблюдения пациента.

ЦЕЛЬ. Оценить структуру амiodарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, распространенность, сроки и предикторы развития амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа в проспективном когортном исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 124 пациента без нарушения функции щитовидной железы, впервые получившие терапию амiodароном. Оценка функционального состояния щитовидной железы производилась исходно, после назначения препарата первые 3 месяца 1 раз в месяц, в дальнейшем — каждые 3 месяца. Период наблюдения в среднем составил от 12 до 24 месяцев. Завершение наблюдения происходило при развитии амiodарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы или отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании. Для дифференциальной диагностики типа амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза проводилось определение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона, ультразвуковое исследование с доплерографией и сцинтиграфия щитовидной железы с пертехнетатом технеция. Оценивались вид и частота дисфункции щитовидной железы, время возникновения и предикторы амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Структура амiodарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы была представлена: в 19,3% (n=24) гипотиреозом, в 1,6% (n=2) тиреотоксикозом 1 типа, в 23,4% (n=29) тиреотоксикозом 2 типа. Медиана времени его развития составила 92,0 [69,0; 116,0] недель; средний срок бессобытийной выживаемости — 150,2±12,6 недель (95% ДИ: 125,5–175,0), медиана — 144±21,7 недель (95% ДИ: 101,4–186,6). Основными предикторами амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа являлись: возраст (ОШ=0,931, 95% ДИ: 0,895–0,968, p<0,001), ИМТ (ОШ=0,859, 95% ДИ: 0,762–0,967, p=0,012), время от начала терапии (ОШ=1,023, 95% ДИ: 1,008–1,038, p=0,003). Возраст ≤60 лет сопряжен с увеличением риска возникновения дисфункции в 2,4 раза (ОШ=2,352, 95% ДИ: 1,053–5,253, p=0,037), ИМТ≤26,6 кг/м² — в 2,3 раза (ОШ=2,301, 95% ДИ: 1,025–5,165, p=0,043).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволяют персонализировано оценить риск развития амiodарон-индуцированного тиреотоксикоза 2 типа и определить адекватную тактику ведения пациента.

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

TYPE 2 AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: PREVALENCE, TIME AND PREDICTORS OF DEVELOPMENT

© Alexandra S. Ermolaeva*, Valentin V. Fadeyev

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

BACKGROUND: Amiodarone takes a leading position in arrhythmological practice in the prevention and relief of various cardiac arrhythmias. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis is a frequent side effect of the drug. It is the most complex type of thyroid dysfunction both in terms of the severity of clinical manifestations, and in terms of understanding the mechanisms of pathogenesis, possibility of differential diagnosis and providing effective treatment. Due to the increasing life expectancy of the population, corresponding increase in the frequency of cardiac arrhythmias, the problem does not lose its relevance. Identification of predictors, assessment and prediction of the individual risk of developing this thyroid pathology is a necessity in daily clinical practice for making a reasonable decision when prescribing the drug, determining the algorithm for further dynamic monitoring of the patient.

AIM: To evaluate the structure of amiodarone-induced thyroid dysfunction, prevalence, time and predictors of development type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis in a prospective cohort study.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 124 patients without thyroid dysfunction who received amiodarone therapy for the first time. Evaluation of the functional state of the thyroid gland was performed initially, after prescribing the drug for the first 3 months 1 time per month, in the future — every 3 months. The follow-up period averaged 12–24 months. The end of the observation occurred with the development of amiodarone-induced thyroid dysfunction or patient's refusal to further participate in the study. For the differential diagnosis of the type of amiodarone-induced thyrotoxicosis, the level of anti-TSH receptor antibodies, Doppler ultrasound and thyroid scintigraphy with technetium pertechnetate were determined. The type and frequency of thyroid dysfunction, time and predictors of development type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis were evaluated.

RESULTS: The structure of amiodarone-induced thyroid dysfunction was represented by hypothyroidism in 19,3% (n=24), type 1 thyrotoxicosis in 1,6% (n=2), type 2 thyrotoxicosis in 23,4% (n=29). The median time of its development was 92,0 [69,0; 116,0] weeks; the average period of common survival — $150,2 \pm 12,6$ weeks (95% CI: 125,5–175,0), median — $144 \pm 21,7$ weeks (95% CI: 101,4–186,6). The main predictors of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis were: age (OR=0,931; 95% CI: 0,895–0,968; $p < 0,001$), BMI (OR=0,859; 95% CI: 0,762–0,967; $p = 0,012$), time from the start of amiodarone therapy (OR=1,023; 95% CI: 1,008–1,038; $p = 0,003$). Age ≤ 60 years was associated with increased risk of the dysfunction by 2.4 times (OR=2,352; 95% CI: 1,053–5,253; $p = 0,037$), BMI $\leq 26,6$ kg/m² — 2,3 times (OR=2,301; 95% CI: 1,025–5,165; $p = 0,043$).

CONCLUSION: The results allow to personalized estimate the risk of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis and determine the patient's management tactic.

KEYWORDS: amiodarone; thyroid; type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis; predictors.

ОБОСНОВАНИЕ

Нарушения ритма сердца — важная проблема здравоохранения, значительно увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти, приводящая к снижению качества жизни, инвалидизации, высокой смертности, существенным экономическим затратам. Ведущая роль принадлежит фибрилляции предсердий, предполагаемая распространенность составляет 2–4%. В ближайшие десятилетия ожидается дальнейший ее рост, в основном в связи с увеличением продолжительности жизни населения и активизации поиска недиагностированных форм [1–3].

Амиодарон — высокоэффективный препарат для купирования жизнеугрожающих наджелудочковых и желудочковых аритмий, длительного поддержания синусового ритма. Считается фармакотерапией первой линии у пациентов со структурной патологией сердца, хронической сердечной недостаточностью, низкой фракцией выброса левого желудочка, имплантированными ресинхронизаторами, кардиоверторами-дефибрилляторами [2–5]. Частота его назначения среди других антиаритмических препаратов составляет: в России до 24% [6], США до 38% [7], Нидерландах до 41,8% [8], Китае до 53% [9], Великобритании до 61,8% [10].

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса с высоким содержанием йода: 1 таблетка (200 мг) препарата содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе. Диспозиционная кинетика антиаритмика достаточно сложна. Ему свойственна переменная биодоступность (22–86%), биотрансформация с образованием фармакологически активного метаболита — дезэтиламиодарона, экстремально высокая липофильность, широкое распределение во многие органы и ткани (66 л/кг массы тела), высокая аффинность к ним. Амиодарон и дезэтиламиодарон обладают способностью активно накапливаться некоторыми тканями организма (жировой тканью, печени,

легкими, в меньшей степени скелетной мускулатурой, почками, сердцем, мозгом). Характерна очень медленная элиминация, в основном с желчью с некоторой степенью кишечного-печеночной рециркуляции и незначительной почечной экскрецией, период полувыведения составляет от 22 до 100 дней. Таким образом, сам антиаритмик и йодированные продукты его метаболизма могут сохраняться в организме долгое время после отмены препарата [11–15].

Влияние амиодарона на функцию щитовидной железы происходит в двух направлениях: нарушение синтеза и метаболизма тиреоидных гормонов (блок органификации йода (эффект Вольфа-Чайкоффа) [16], ингибирование 5-дейодинирования тироксина и реверсивного трийодтиронина [17], взаимодействие с ядерными рецепторами [18]) и прямое цитотоксическое действие на тиреоциты [19]. Первые 3 месяца терапии часто наблюдается обычно преходящее повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Верхнереференсный/повышенный уровень общего и свободного тироксина (свТ4), реверсивный Т3, низкореференсный/пониженный уровень общего и свободного трийодтиронина (свТ3) может сохраняться длительно, даже в течение нескольких месяцев после отмены препарата, что обусловлено подавлением активности 5-дейодиназы I типа [20].

Наиболее тяжелым видом дисфункции щитовидной железы является амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ): АМИТ1 — результат феномена Йод-Базедова, как правило возникает у пациентов с латентной патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, функциональная автономия), характеризуется гиперпродукцией тиреоидных гормонов; АМИТ2 — деструктивный тиреоидит, развивающийся в основном при интактной щитовидной железе, при котором происходит высвобождение ранее синтезированных гормонов в кровоток [21, 22]. Дифференциация на патогенетические типы важна для адекватного терапевтического подхода. Для АМИТ2, как правило, характерен низкий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ),

отсутствие гиперваскуляризации по данным цветового доплеровского картирования, низкий захват пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4$) или технетрила ($^{99m}\text{Tc-sestaMIBI}$) по результатам сцинтиграфии. В последние годы предпочтение отдается технетрилу поскольку отсутствует искажение захвата при дефекте йодидной органификации (диффузия осуществляется через клеточную мембрану, минуя натрий-йодидный симпортер), а накопление радиофармпрепарата происходит при высоком митохондриальном потенциале клеток [11, 23, 24].

В большинстве ретроспективных исследований представлена суммарная распространенность АМИТ с указанием преобладания тиреотоксикоза 2 типа, варьирующая в широких пределах от 4,0–13,6% [25–28] до 20,5–43,9% с учетом субклинических форм [29–31]. Возможно, она обусловлена различиями в диагностических критериях АМИТ, частоте мониторинга функции щитовидной железы, географических различиях потребления йода, включением пациентов с умеренными функциональными нарушениями щитовидной железы [26, 33]. Увеличение распространенности АМИТ2 за последние десятилетия обусловлено большим вниманием к данной проблеме, тщательным обследованием и отбором кандидатов на лечение, избеганием назначения препарата пациентам с латентными нарушениями функции щитовидной железы, а также ориентированием пациентов на регулярный мониторинг [34]. Распространенность манифестного АМИТ в России составляет 5,8–15,8%, по АМИТ2 статистики практически не существует [35–38].

В настоящее время специфические предикторы АМИТ2 не известны [27]. Данные о влиянии дозы амиодарона и длительности терапии противоречивы [29, 39]. Наличие дилатационной кардиомиопатии, саркоидоза сердца, тяжелого врожденного порока, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса (NYHA) сопряжено с большей частотой амиодарон-индуцированной тиреопатии, однако у данной категории пациентов высока вероятность получения и большей накопительной дозы препарата. Возможно, долгосрочный риск дисфункции щитовидной железы зависит от кумулятивной дозы антиаритмика в течение первого года лечения [28, 33, 40, 41]. Прогностическими факторами развития АМИТ2 могут служить возраст [24, 27], низкий индекс массы тела [28], а также наличие хронической обструктивной болезни легких [42]. Несоблюдение алгоритма наблюдения при приеме амиодарона — определение функционального состояния щитовидной железы до назначения препарата, каждые 6 месяцев во время лечения и в течение 12–24 месяцев после его отмены затрудняет своевременную диагностику и лечение дисфункции щитовидной железы [2, 22, 43].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить структуру амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы, распространенность, сроки и предикторы развития АМИТ2 в проспективном когортном исследовании у пациентов, впервые получивших антиаритмическую терапию амиодароном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе клиник ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Время исследования. Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2009 по август 2013 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Использовался сплошной способ формирования выборки. Изучалась одна популяция: пациенты, проживающие в Москве и Московской области, без нарушения функции щитовидной железы, с наличием или отсутствием структурных изменений, впервые получившие терапию амиодароном.

Критериями включения являлись: возраст 18–85 лет, эутиреоз до назначения амиодарона, минимальный период наблюдения на фоне приема амиодарона — 12 месяцев, при замене антиаритмика раньше этого времени (минимальный срок приема амиодарона 1 месяц) — дальнейший мониторинг функционального состояния щитовидной железы в течение 12 месяцев, отсутствие в анамнезе нарушений функции щитовидной железы, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: терапия амиодароном в анамнезе, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства, беременность, период лактации.

Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование, включавшее 124 пациента (69 мужчин и 55 женщин) без нарушения функции щитовидной железы, которым впервые был назначен амиодарон. Исходно и после назначения первые 3 месяца 1 раз в месяц и далее каждые 3 месяца проводилось исследование уровней: ТТГ, свТ4 и свТ3, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО); выполнялось УЗИ щитовидной железы с доплерографией — исходно и далее с интервалом 12 месяцев. Период наблюдения в среднем составил от 12 до 24 месяцев. Пациентам с АМИТ проводилось исследование уровня АТ-рТТГ и сцинтиграфия щитовидной железы с пертехнетатом технеция. Пациенты с АМИТ2 стали участниками проспективного исследования по оценке эффективности различных вариантов терапии глюкокортикоидами.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Клинические методы обследования включали сбор анамнеза (сердечно-сосудистая и сопутствующая патология, отсутствие/наличие курения), антропометрических данных, определение функционального состояния щитовидной железы до назначения амиодарона: исследование уровней ТТГ, свТ4, свТ3, АТ-ТПО; проведение УЗИ щитовидной железы с доплерографией;

в дальнейшем — на фоне приема препарата согласно дизайну исследования; регистрация суточной дозы амиодарона и длительности приема. Для морфологической верификации узловых образований проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия. При развитии АМИТ — определение уровня АТ-рТТГ и скintiграфия щитовидной железы с технецием-99м-пертехнетатом. Йодный статус пациентов был определен по данным Глобальной сети по йоду (Iodine Global Network) и литературных источников [44–46], медианная концентрация йода в моче не определялась.

Методы

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определялись иммунохемилуминесцентным методом с помощью набора Immulite (США), свТ3 (референс 3,5–6,5 пмоль/л) — иммунохемилуминесцентным методом с помощью набора Bayer-ACS:180 (Германия). АТ-ТПО — иммуноферментным методом с помощью набора «Хема-Медика» (Россия), референс 0–60 МЕ/мл; АТ-рТТГ — радиорецепторным методом с помощью набора «CIS Bio International» (Франция), референс 0–1 МЕ/л. УЗИ щитовидной железы проводили аппаратом Voluson 730 Pro (General Electric, США). Увеличенным считался объем >18 мл у женщин и >25 мл у мужчин. Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований выполнялась иглой для внутримышечных инъекций 21G под контролем УЗИ с последующим цитологическим исследованием в патоморфологическом отделении: окрашиванием мазков по методу Май-Грюнвальда-Гимзы и микроскопическим исследованием на аппарате Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Германия). Скintiграфия щитовидной железы с пертехнетатом технеция-99мТсО₄ производилась с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, Бостон, Массачусетс, США).

Эутиреоидная гипертироксинемия регистрировалась при повышенном уровне свТ4 в сочетании с низкореференсным/пониженным значением свТ3 и референсным уровнем ТТГ. Транзиторный гипотиреоз устанавливался при временном (не более 6 месяцев) повышении уровня ТТГ >4,0 мкМЕ/мл с последующим возвращением в референсный диапазон; субклинический — при значениях ТТГ >4,0 <10,0 мкМЕ/мл и манифестный — при значениях ТТГ >10,0 мкМЕ/мл, сохраняющихся более 6 месяцев. Манифестный АМИТ регистрировался при снижении уровня ТТГ <0,4 мкМЕ/мл, превышении значений свТ4 >23,2 пмоль/л, референсном или свТ3 >6,5 пмоль/л в сыворотке крови; субклинический АМИТ — снижении уровня ТТГ <0,4 мкМЕ/мл и референсных значениях свТ4 и свТ3. АМИТ1 подтверждался наличием гиперваскуляризации при доплерографии, повышенным захватом пертехнетата технеция по данным скintiграфии (>1,8%); АМИТ2 — отсутствием гиперваскуляризации, АТ-рТТГ (<1 МЕ/л) и низким захватом пертехнетата технеция (<1%).

Наблюдение завершалось при развитии амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы или отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании. Оценивались вид и частота дисфункции, время возникновения и предикторы АМИТ2.

Статистический анализ

Проверка количественных данных на нормальность распределения произведена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных переменных — в процентах. Статистическая значимость различий между группами для количественных данных определялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса и последующим post-hoc анализом с применением поправки Бонферрони; апостериорные парные сравнения — с помощью критерия Манна-Уитни. Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивались с помощью критерия Уилкоксона и Фридмана с последующим post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений. Анализ номинальных данных производился с использованием χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки влияния факторов на выживаемость применялся метод Каплана-Мейера с использованием лог-ранк критерия Манталя-Кокса. Построение прогностических моделей производилось методом бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом и регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 124 пациента: 69 (55,6%) мужчин и 55 (44,4%) женщин в возрасте от 23 до 85 лет, госпитализированных по поводу нарушения ритма сердца. В 46% (n=57) случаев регистрировалась фибрилляция предсердий (рис. 1), у трети пациентов (43% (n=53)) отмечалась декомпенсация хронической сердечной недостаточности, у 21% (n=26) — сниженная фракция выброса левого желудочка, у 19,4% (n=24) — легочная гипертензия.

Гендерных различий по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), скорости клубочковой фильтрации, суточной и кумулятивной дозе амиодарона, длительности приема, имеющейся сердечно-сосудистой патологии выявлено не было. Большая частота узлового/многоузлового коллоидного зоба встречалась у женщин ($p=0,002$), однако различия по частоте амиодарон-индуцированной дисфункции по сравнению с мужчинами отсутствовали.

По приему амиодарона и соответствующему периоду наблюдения пациенты были распределены на 5 групп: группа 1 — длительность приема менее 12 месяцев с заменой на другой антиаритмический препарат и дальнейшим наблюдением в течение года; группа 2 — прием и наблюдение в течение 12 месяцев; группа 3 — прием и наблюдение в течение 18 месяцев; группа 4 — прием

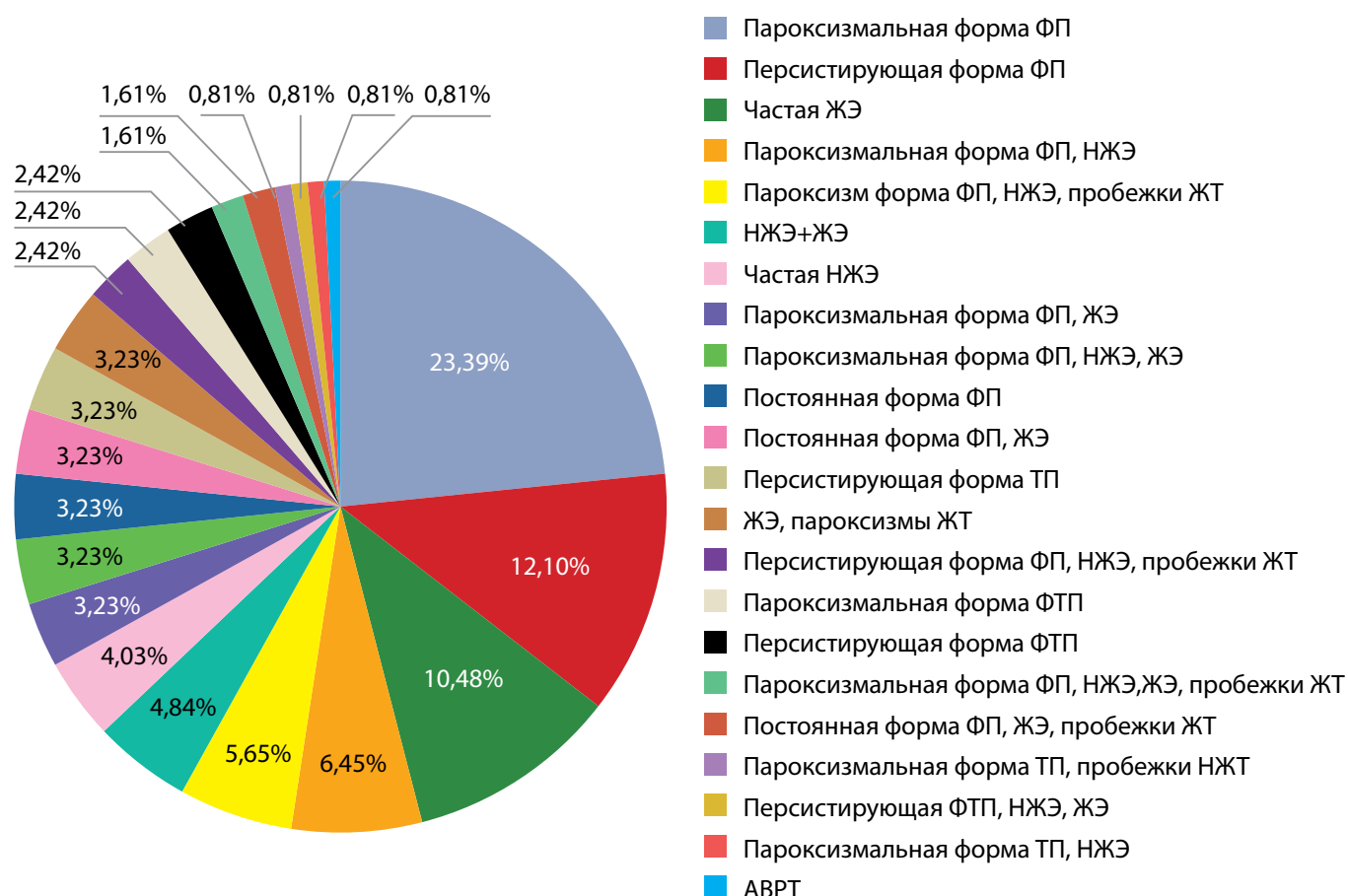


Рисунок 1. Виды нарушений ритма сердца при назначении амиодарона.

Примечание: НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий; ТП — трепетание предсердий; ФТП — фибрилляция и трепетание предсердий; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЖТ — желудочковая тахикардия; АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.

и наблюдение в течение 24 месяцев; группа 5 — прием и наблюдение более 24 месяцев. Характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

Различия между группами отмечались по виду и частоте нарушений сердечного ритма ($p=0,041$): преобладание комбинированных (предсердные и желудочковые) нарушений в группе 2 по сравнению с группой 4 ($p=0,044$); частоте миокардита ($p=0,028$): меньшее число случаев в группе 4 по сравнению с группами 1 и 5 ($p_{1-4}=0,048$, $p_{4-5}=0,037$); длительности приема амиодарона ($p<0,001$): меньшая в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3–5 ($p_{1-3,4,5}<0,001$, $p_{2-3}=0,017$, $p_{2-4,5}<0,001$), в группе 3 по сравнению с группой 5 ($p=0,001$); кумулятивной дозе ($p<0,001$): меньшая в группах 1 и 2 по сравнению с группами 3–5 ($p_{1-3,4,5}<0,001$, $p_{2-3}=0,035$, $p_{2-4,5}<0,001$), в группе 3 по сравнению с группой 5 ($p=0,048$); времени развития АмИТ2 от начала приема антиаритмика ($p<0,001$): меньшее в группах 2 и 3 по сравнению с группой 5 ($p_{2-5}<0,001$, $p_{3-5}=0,001$); а также по частоте развития АмИТ2 ($p<0,001$): меньшая в группе 2 по сравнению с группами 3 и 5 ($p_{2-3}=0,020$, $p_{2-5}<0,001$), в группе 4 по сравнению с группой 5 ($p=0,004$).

Наименьшая длительность приема амиодарона была в группе 1, медиана составила 21,0 [13,0; 26,0] неделю, время возникновения АмИТ2 от отмены препарата — 47,0 [42,5; 49,5] недель. Зависимость риска развития АмИТ2 от отмены амиодарона оценена с помощью лог-ранк критерия Манталя-Кокса была статистически

незначимой ($p=0,062$): медиана срока возникновения АмИТ2 в 1 группе составила 86,0 $\pm$ 9,5 недели (95% ДИ: 67,4–104,6), среднее время — 86,3 $\pm$ 3,7 недели (95% ДИ: 79,1–93,6), у продолжавших прием антиаритмика медиана составила 144 $\pm$ 21,8 недели (95% ДИ: 101,2–186,7), среднее время — 152,9 $\pm$ 13,1 недели (95% ДИ: 127,3–178,5) (рис. 2). Медиана срока общей выживаемости составила 144 $\pm$ 21,7 недели (95% ДИ: 101,4–186,6), среднее время — 150,2 $\pm$ 12,6 недели (95% ДИ: 125,5–175,0) (рис. 3).

Динамика уровня ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов и АТ-ТПО на фоне приема амиодарона представлена в табл. 2. Исходный низкорегулируемый уровень ТТГ (<1 мкМЕ/мл) отмечался в 4,0% (5/124) случаев, не влиял на развитие АмИТ2 ($p=0,333$). 87,1% (108/124) пациентов принимали амиодарон в течение года, 36,3% (46/124) — в течение двух лет. Статистически значимое увеличение уровня ТТГ, свТ4 и снижение свТ3 по сравнению с исходным значением в этих периодах наблюдения регистрировалось во всех временных точках мониторинга ($p<0,001$). Изменение объема щитовидной железы на фоне приема амиодарона не отмечалось ($p_{0-12\text{мес}}=0,378$; $p_{0-12-24\text{мес}}=0,218$).

Частота развития АмИТ2 в течение первого года наблюдения составила 3,2% (4/124), второго — 12,9% (16/124), третьего — 4,0% (5/124). Исходная структурная патология щитовидной железы регистрировалась в 27,6% (8/29) случаев: в 13,8% (4/29) — узловой коллоидный зоб, в 3,4% (1/29) — многоузловой коллоидный

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Все	Замена Ам (1)	12 мес (2)	18 мес (3)	24 мес (4)	более 24 мес (5)	P ₁₋₅ - value
Число пациентов, n (%):	124	11 (8,9)	47 (37,9)	16 (12,9)	37 (29,8)	13 (10,5)	
Пол:							
мужской	69 (55,6)	6 (54,5)	29 (61,7)	7 (43,7)	20 (54,1)	7 (53,8)	0,794
женский	55 (44,4)	5 (45,5)	18 (38,3)	9 (56,3)	17 (45,9)	6 (46,2)	
Возраст	62,0 [55,5; 71,0]	54,0 [44,5; 67,5]	61,0 [57,0; 70,0]	63,5 [58,0; 72,5]	69,8 [60,6; 80,9]	60,0 [56,0; 67,0]	0,389
Курение	33 (26,6)	6 (54,5)	15 (31,9)	3 (18,8)	8 (21,6)	1 (7,7)	0,094
Заболевание легких (ХНЗЛ)	18 (14,5)		9 (20,0)	3 (18,8)	4 (10,8)	2 (15,4)	0,536
ИМТ, кг/м ²	28,4 [25,2; 31,4]	26,5 [25,5; 29,3]	30,1 [26,3; 34,1]	28,3 [23,4; 32,0]	28,5 [25,7; 30,7]	26,6 [24,2; 29,7]	0,209
СД 2 типа	25 (20,2)	2 (18,2)	11 (23,4)	4 (25)	5 (13,5)	3 (23,1)	0,800
Повышение трансаминаз	23 (18,5)	1 (9,1)	8 (17,0)	4 (25)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,830
СКФ _{СКД-ЕР1} мл/мин/1,73 м ²	69,6 [59,6; 82,1]	76,6 [68,3; 97,3]	65,8 [58,0; 81,9]	73,7 [58,5; 88,1]	68,8 [58,7; 80,5]	71,8 [62,7; 77,2]	0,555
Нарушения ритма:							0,039*
предсердные	75 (60,5)	6 (54,5)	24 (51,1)	9 (56,3)	29 (78,4)	7 (53,8)	
желудочковые	16 (12,9)	4 (36,4)	5 (10,6)	2 (12,5)	4 (10,8)	1 (7,7)	
комбинированные	33 (26,6)	1 (9,1)	18 (38,3)	5 (31,3)	4 (10,8)	5 (38,5)	
ХСН, NYHA:							0,227
II ФК	47 (37,9)	5 (45,5)	18 (38,3)	7 (43,8)	12 (32,4)	5 (38,5)	
III ФК	6 (4,8)	2 (18,2)	3 (6,4)	1 (6,3)			
ФВЛЖ, %	57,0 [51,0; 61,0]	53,0 [33,0; 59,5]	58,0 [50,0; 61,0]	54,5 [50,0; 56,0]	59,0 [54,0; 63,0]	59,0 [54,0; 62,0]	0,055
ХСН _{ФВЛЖ} :							0,388
с промежуточной	14 (11,3)		7 (14,9)	2 (12,5)	3 (8,1)	2 (15,4)	
с низкой	12 (9,7)	4 (36,4)	5 (10,6)	1 (6,3)	2 (5,4)		
СДЛА, мм рт.ст.	26,0 [24,0; 30,0]	28,0 [25,0; 34,5]	28,0 [24,0; 30,0]	26,5 [24,5; 35,5]	25,0 [22,0; 28,0]	25,0 [23,0; 27,0]	0,187
Порок сердца	21 (16,9)	2 (18,2)	7 (14,9)	1 (6,3)	7 (18,9)	4 (30,8)	0,515
Миокардит	14 (11,3)	3 (27,3)	4 (8,5)	2 (12,5)	1 (2,7)	4 (30,8)	0,028*
Кардиомиопатия	10 (8,1)	1 (9,1)	5 (10,6)		3 (8,1)	1 (7,7)	0,765
ТТГ _{исходно} , мкМЕ/мл	2,2 [1,8; 3,0]	2,1 [1,7; 2,3]	2,3 [1,6; 3,5]	1,9 [1,8; 3,0]	2,3 [1,9; 2,6]	2,8 [1,9; 3,0]	0,728
свТ4 _{исходно} , пмоль/л	16,6 [14,9; 18,7]	16,4 [15,0; 17,5]	16,6 [15,1; 18,6]	16,6 [14,4; 18,8]	16,4 [14,5; 18,6]	17,8 [15,1; 19,6]	0,795
свТ3 _{исходно} , пмоль/л	4,7 [4,3; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	4,7 [4,3; 5,2]	4,4 [4,3; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	4,8 [4,5; 5,0]	0,816
АТ-ТПО, МЕ/мл	14,0 [11,0; 20,5]	11,0 [9,0; 13,5]	16,0 [13,0; 21,5]	12,0 [10,0; 20,0]	14,0 [11,0; 23,5]	14,0 [11,0; 17,0]	0,057

Продолжение таблицы 1

Параметр	Все	Замена Ам (1)	12 мес (2)	18 мес (3)	24 мес (4)	более 24 мес (5)	P ₁₋₅ - value
Исходная структурная патология ЩЖ:							
нет	94 (75,8)	9 (81,8)	36 (76,6)		25 (67,6)	1 (7,7)	0,903
узловой зоб	10 (8,1)		5 (10,6)	14 (87,5)	3 (8,1)	1 (7,7)	
многоузловой зоб	15 (12,1)	2 (18,2)	4 (8,5)	1 (6,3)	7 (18,9)	1 (7,7)	
диффузный зоб	5 (4,0)		2 (4,3)	1 (6,3)	2 (5,4)	1 (7,7)	
Объем ЩЖ, мл	15,4 [11,0; 19,2]	15,0 [10,1; 17,2]	15,8 [13,0; 19,9]	14,9 [12,0; 21,0]	15,9 [11,3; 18,8]	12,0 [9,9; 15,7]	0,317
Длительность приема Ам, недели	73,5 [52,0; 104,0]	21,0 [13,0; 26,0]	52,0 [52,0; 52,0]	78,0 [73,5; 78,0]	104,0 [104,0; 104,0]	153,0 [116,0; 156,0]	<0,001*
Суточная доза Ам, мг	200 [200; 300]	200 [200; 300]	200 [200; 300]	250 [200; 350]	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,099
Кумулятивная доза Ам, г	135,8 [73,0; 145,6]	36,4 [23,8; 36,4]	73,0 [72,8; 109,4]	118,7 [109,2; 163,8]	145,6 [145,6; 145,6]	203,8 [162,4; 218,4]	<0,001*
Время развития АмИТ2 от начала приема Ам, недели	92,0 [69,0; 116,0]	86,0 [79,5; 89,0]	43,0 [33,0; 48,0]	69,0 [65,0; 78,0]	98,0 [92,5; 101,0]	156,0 [128,0; 205,0]	<0,001*
свТ4 _{максАмИТ2'} пмоль/л	30,9 [25,6; 40,5]	27,8 [25,5; 31,2]	34,2 [26,7; 38,3]	27,6 [23,0; 56,9]	41,8 [31,3; 51,1]	31,2 [26,3; 42,3]	0,789
свТ3 _{максАмИТ2'} пмоль/л	7,2 [6,5; 8,9]	6,6 [6,6; 7,1]	7,1 [6,1; 8,1]	6,9 [6,4; 12,4]	9,1 [7,3; 10,7]	7,9 [6,7; 10,3]	0,617
свТ4 _{макс} /свТ3 _{макс}	4,0 [3,6; 4,4]	4,2 [3,9; 4,4]	4,8 [4,3; 5,1]	3,8 [3,6; 4,5]	4,1 [3,8; 4,8]	3,9 [3,8; 4,1]	0,260
АТ-рТТГ _{АмИТ2'} МЕ/л	0,6 [0,4; 0,6]	0,4 [0,4; 0,5]	0,4 [0,3; 0,4]	0,6 [0,5; 0,6]	0,4 [0,4; 0,7]	0,6 [0,4; 0,6]	0,411
Объем ЩЖ _{АмИТ2'} мл	17,0 [12,9; 22,9]	9,7 [9,4; 13,9]	21,8 [15,5; 29,9]	15,5 [12,7; 22,8]	19,3 [17,9; 23,5]	13,8 [13,0; 21,3]	0,249
ИЗ _{99mTcO4'} %	0,4 [0,4; 0,6]	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,6]	0,2 [0,2; 0,4]	0,4 [0,1; 0,6]	0,208
Эутиреоз	75 (60,5)	7 (63,6)	32 (68,1)	8 (50,0)	24 (64,9)	4 (30,8)	0,142
Эутиреоидная гипертироксинемия	8 (6,5)		3 (6,4)		3 (8,1)	2 (15,4)	0,490
Транзиторный гипотиреоз	27 (21,8)	4 (36,4)	11 (23,4)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,385
АмИГ _{субклинический}	18 (14,5)	1 (9,1)	4 (8,5)	3 (18,8)	8 (21,6)	2 (15,4)	0,399
АмИГ _{манифестный}	6 (4,8)		5 (10,6)		1 (2,7)		0,425
АмИТ1	2 (1,6)	1 (9,1)	1 (2,1)				0,287
АмИТ2 _{субклинический}	7 (5,6)	1 (9,1)	1 (2,1)	2 (12,5)	1 (2,7)	2 (15,4)	0,930
АмИТ2 _{манифестный}	22 (17,7)	2 (18,2)	3 (6,4)	4 (25,0)	6 (16,2)	7 (53,8)	0,938
АмИТ2	29 (23,4)	3 (27,3)	4 (8,5)	6 (37,5)	7 (18,9)	9 (69,2)	<0,001*

Примечание: ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЩЖ — щитовидная железа; Ам — амиодарон; свТ4_{максАмИТ2'} — максимальный уровень свТ4 при АмИТ2; свТ3_{максАмИТ2'} — максимальный уровень свТ3 при АмИТ2; свТ4_{макс}/свТ3_{макс} — соотношение максимальных значений свободных фракций Т4 и Т3 при АмИТ2; ИЗ_{99mTcO4'} — индекс захвата пертехнетата технеция; АмИГ — амиодарон-индуцированный гипотиреоз.

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

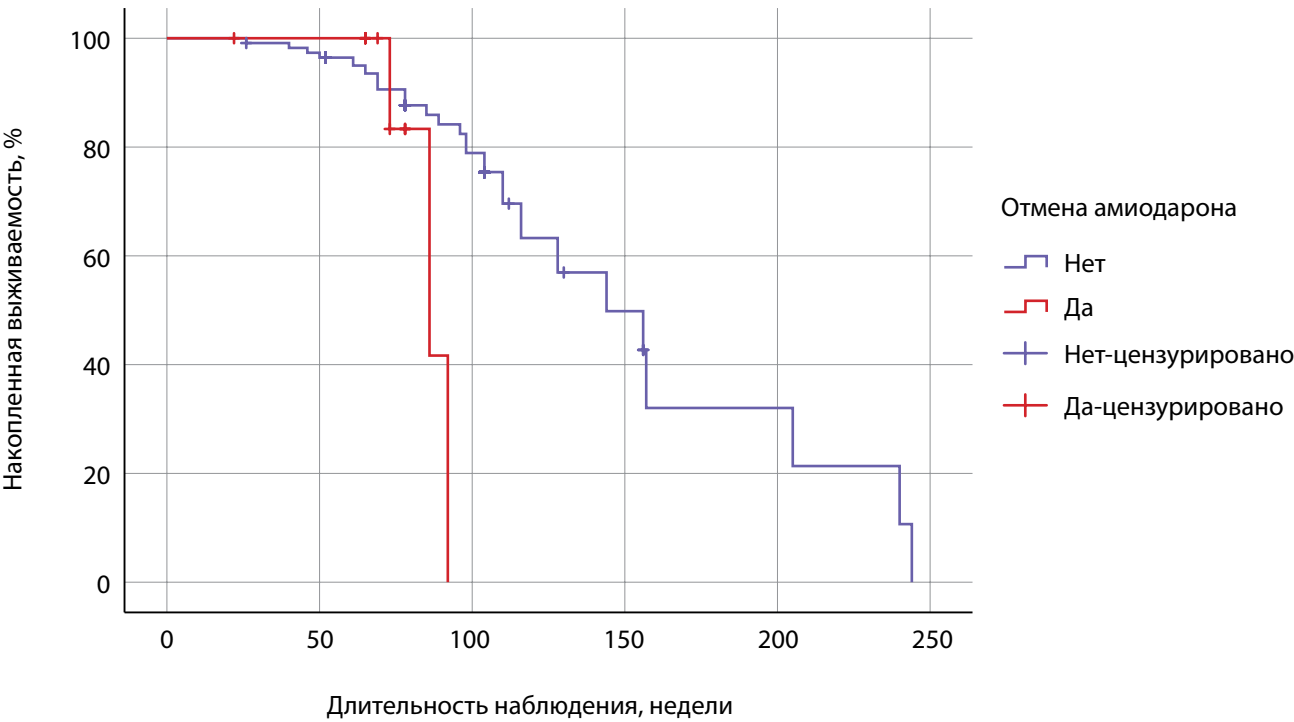
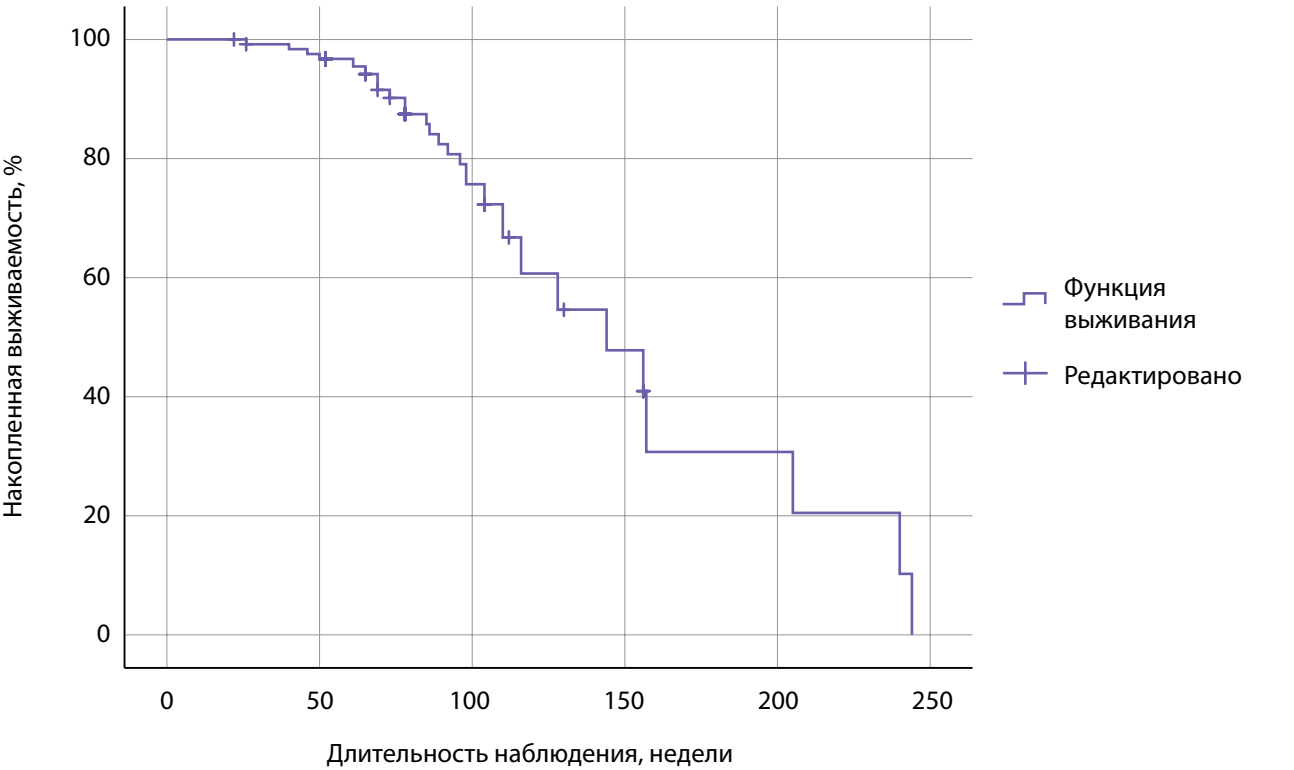


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая бессобытийную выживаемость при отмене амиодарона.



Число пациентов, находящихся под наблюдением	124	118	45	7	3
Общая выживаемость, %	100	96,7	75,7	47,8	30,7

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая общую выживаемость пациентов.

Таблица 2. Динамика уровня ТТГ, свободных фракций тиреоидных гормонов, АТ-ТПО на фоне приема амиодарона

Пара-метр	Исход-но n=124	1 мес n=124	2 мес n=123	3 мес n=123	6 мес n=117	9 мес n=111	12 мес n=108	15 мес n=66	18 мес n=62	21 мес n=49	24 мес n=46
ТТГ, мкМЕ/мл	2,2 [1,8; 3,0] 0,5–3,9	3,1 [2,2; 4,0] 0,4–20,0	3,2 [2,3; 4,1] 0,5–24,1	3,0 [2,4; 4,3] 0,6–39,3	3,0 [2,2; 4,0] 0,03–43,3	3,1 [2,4; 3,8] 0,05–10,1	3,1 [2,3; 3,9] 0,01–9,5	3,0 [2,2; 4,0] 0,01–9,3	3,1 [2,0; 3,9] 0,01–8,7	3,1 [2,2; 3,6] 0,01–7,6	3,1 [2,0; 3,6] 0,02–8,1
свТ4, пмоль/л	16,5 [14,9; 18,6] 11,4–22,9	18,5 [16,4; 20,2] 9,7–27,2	18,6 [17,0; 19,7] 9,4–25,3	18,8 [17,6; 20,0] 5,0–27,0	19,0 [17,2; 20,2] 5,8–37,3	18,8 [17,8; 19,7] 10,7–29,0	18,8 [17,6; 19,8] 8,32–38,6	19,2 [18,2; 19,8] 12,6–62,8	19,2 [17,8; 19,9] 12,3–34,63	18,6 [18,1; 19,6] 13,2–100,0	18,6 [17,9; 19,6] 13,0–21,0
свТ3, пмоль/л	5,1 [4,6; 5,4] 3,6–6,0	4,7 [4,2; 4,9] 3,5–5,4	4,4 [4,1; 4,7] 3,4–5,6	4,4 [4,1; 4,8] 3,4–5,6	4,4 [4,1; 4,7] 3,3–7,9	4,4 [4,2; 4,8] 3,4–6,7	4,3 [4,1; 4,8] 3,5–8,3	4,5 [4,2; 4,9] 3,5–12,4	4,5 [4,2; 4,9] 3,7–7,6	4,4 [4,2; 4,8] 3,4–27,8	4,5 [4,3; 4,7] 3,5–5,4
АТ-ТПО, МЕ/мл	14,0 [11,0; 20,5] 4,0–662,0	15,0 [12,0; 24,0] 6,0–820,0	16,0 [13,0; 21,5] 4,0–1077,0	15,0 [13,0; 22,0] 6,0–580,0	16,0 [13,0; 23,0] 6,0–616,0	16,5 [14,0; 20,5] 8,0–1000,0	16,0 [14,0; 21,0] 8,0–814,0	16,5 [13,0; 24,0] 5,0–736,0	17,0 [13,5; 24,0] 10,0–627,0	16,5 [13,5; 23,5] 11,0–753,0	18,0 [14,0; 23,0] 10,0–658,0

Таблица 3. Предикторы АмИТ2, результаты бинарной логистической регрессии (метод исключения по Вальду)

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,931	0,895–0,968	<0,001*
ИМТ	0,859	0,762–0,967	0,012*
Время от начала терапии амиодароном	1,023	1,008–1,038	0,003*

* влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05).

зоб, в 10,3% (3/29) — диффузный зоб. При цветовом доплеровском картировании отсутствовала гиперваскуляризация паренхимы, интранодулярный кровоток; у трех пациентов отмечался перинодулярный кровоток. Длительность приема амиодарона в группе АмИТ2 варьировала от 26 до 244 недель (89,0 [61,0; 110]). Кумулятивная доза статистически значимо была меньшей у пациентов с ХСН II–III ФК (11/29) по сравнению с пациентами без ХСН (p=0,021), диапазон вариабельности составил 36,4–512,4 г (137,2 [109,2; 168,0]). Медиана максимальных значений свТ4 составила 31,2 [25,3; 42,3], минимум 19,7, максимум 124,7 пмоль/л; свТ3 — 7,3 [6,5; 10,1], минимум 5,3, максимум 30,8 пмоль/л. Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальным значениям свободных фракций тиреоидных гормонов. У 69,0% (20/29) пациентов отмечалось легкое течение АмИТ2 (свТ4<40; свТ3<10 пмоль/л), 24,1% (7/29) — умеренное (свТ4 40–80; свТ3 10–15 пмоль/л), 6,9% (2/29) — тяжелое (свТ4>80; свТ3>15 пмоль/л).

При оценке факторов риска развития АмИТ2 (параметры, указанные в табл. 1) статистически значимыми являлись: возраст начала терапии амиодароном (ОШ=0,945, 95% ДИ: 0,913–0,979; R²=0,129; p=0,001), ИМТ (ОШ=0,869, 95% ДИ: 0,785–0,963; R²=0,098 p=0,004), длительность приема препарата (ОШ=1,015, 95% ДИ: 1,003–1,026; R²=0,102; p=0,003), время от начала терапии (ОШ=1,020, 95% ДИ: 1,007–1,033; R²=0,138; p<0,001), наличие миокардита (ОШ=8,1, 95% ДИ: 2,450–26,780; R²=0,143; p<0,001).

Согласно полученной многофакторной модели бинарной логистической регрессии (R²=0,358, p<0,001) увеличение возраста на 1 год уменьшает шансы АмИТ2 в 1,07 раза, увеличение ИМТ на 1 кг/м² уменьшает шансы АмИТ2 в 1,16 раза, увеличение времени от начала

терапии антиаритмиком увеличивает шансы АмИТ2 в 1,02 раза. Статистическая значимость длительности приема препарата (p=0,994) и миокардита (p=0,428) как предикторов АмИТ2 не подтвердилась. Характеристика предикторов представлена в табл. 3. Диагностическая значимость прогностической модели оценена с помощью метода ROC-кривых: площадь под ROC-кривой составила 0,818±0,049 с 95% ДИ: 0,722–0,913, пороговое значение функции в точке cut-off составило 0,195. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу развития АмИТ2, чувствительность — 79,3%, специфичность — 70,5% (рис. 4).

Определено пороговое значение для возраста: при ≤60 лет прогнозировался высокий риск развития АмИТ2 (AUC 0,715±0,055 с 95% ДИ: 0,607–0,822; p<0,001; чувствительность 69%, специфичность 64,2%). Оптимальным разделяющим значением для ИМТ стал ≤26,6 кг/м² (AUC 0,681±0,058 с 95% ДИ: 0,568–0,793; p=0,003; чувствительность 69%, специфичность 69,5%). Для времени возникновения АмИТ2 от начала терапии Ам определено ≥75,5 недели (AUC 0,643±0,063 с 95% ДИ: 0,519–0,767; p=0,020; чувствительность — 69%, специфичность — 51,6%).

Оценка комплексного влияния факторов на риск развития АмИТ2 произведена с помощью регрессии Кокса. Получена статистически значимая модель пропорциональных рисков (p=0,009), согласно которой возраст ≤60 лет сопровождается ростом риска возникновения АмИТ2 в 2,4 раза (ОШ=2,352, 95% ДИ: 1,053–5,253; p=0,037), ИМТ≤26,6 кг/м² — в 2,3 раза (ОШ=2,301, 95% ДИ: 1,025–5,165; p=0,043). Значения базового риска развития АмИТ2 для разных временных периодов наблюдения представлены в табл. 4.

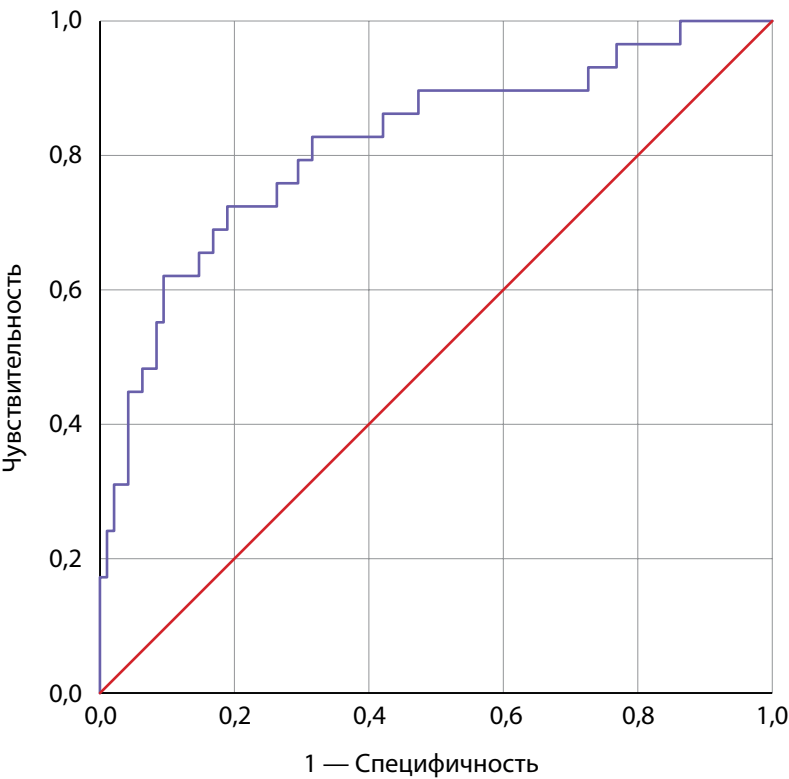


Рисунок 4. ROC-кривая вероятности развития АмИТ2 в зависимости от возраста, индекса массы тела, времени от начала терапии амиодароном.

Таблица 4. Значения базового риска развития АмИТ2 для разных временных периодов (максимальный срок – 240 недель)

Временные периоды, недели	Значения базового риска $h_0(t)$
26 недель	0,003
52 недели	0,014
78 недель	0,053
104 недели	0,134
156 недель	0,325
182 недели	0,405
208 недель	0,518
240 недель	0,672

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование было направлено на изучение распространенности и факторов риска развития АмИТ2 у пациентов с подтвержденным эутиреозом до начала терапии амиодароном, проживающих в районе легкого и умеренного йодного дефицита (медианная концентрация йода в моче в Москве — 67,0 мкг/л, в Московской области — 52,5 мкг/л) [45, 46]. В полученной структуре амиодарон-индуцированной дисфункции отмечено преобладание АмИТ2. В представленной выборке за период наблюдения 1–4,6 года частота развития тиреотоксикоза составила 23,4% (29/124) с учетом субклинических форм (5,6% (7/124)), что соответствует высоким значениям диапазона, встречаемого в научных публикациях [30, 32, 41, 47]. АмИТ1 в нашем исследовании развился только у двух пациентов (1,6%): в одном случае — субклинический вариант, через 6 месяцев от начала терапии у пациента с исходно низкорезервным значением ТТГ (0,94 мКМЕ/мл), многоузловым зобом и отсутствием гиперва-

скуляризации при доплерографии. Длительность приема препарата составила 1 месяц, замена произведена по кардиологическим показаниям. По результатам сцинтиграфии выявлены очаги гиперфиксации пертехнетата (индекс захвата 2,8%), в дальнейшем пациенту выполнена радиоiodтерапия. Во втором случае у пациентки с интактной щитовидной железой через 6 месяцев развилась болезнь Грейвса, в течение 1,5 года проводилась тиреостатическая терапия тиамазолом с сохранением ремиссии в течение последующего двухлетнего периода наблюдения, прием амиодарона продолжался по кардиологическим показаниям. Частота амиодарон-индуцированного гипотиреоза составила 19,4% (24/124), сопоставима с предыдущими российскими исследованиями 19,2–19,5% [35, 37]. Манифестная форма гипотиреоза, потребовавшая назначение левотироксина, зарегистрирована в 4,8% (6/124) случаев.

Влияние йодного статуса на превалирование АмИТ (йододефицитные регионы) или АмИГ (регионы с адекватным потреблением йода) дискуссионно. Согласно

различным исследованиям, отмечается сходная частота АМИТ в йододефицитных 6,9–20,5% [29, 30, 36] и районах с достаточным обеспечением йода 5,8–30% [26, 48, 49], что предполагает преобладание других патогенетических механизмов (изменение ауторегуляции щитовидной железы, прямой цитотоксический эффект на тиреоциты, полиморфизм генов, участвующих в биосинтезе и метаболизме тиреоидных гормонов) [19, 50].

Отраженная в публикациях частота развития АМИТ в течение первого года приема амиодарона 4,0–5,8% [25, 35, 40] сопоставима с результатами нашего исследования — 4,8% (6/124). Выявленная высокая частота АМИТ2, наиболее вероятно, обусловлена отбором пациентов на терапию антиаритмиком (определение исходной функциональной и структурной патологии щитовидной железы, строгие критерии включения), проспективным характером исследования, частотой проводимого мониторинга (сокращение интервала оценки тиреоидного профиля с 6 до 3 месяцев).

Несмотря на внушительные выборки в ретроспективных исследованиях иностранных коллег, данные о распространенности АМИТ2 достаточно скудные, в большинстве работ представлены обобщенные результаты, отсутствует разделение по типам АМИТ [30, 31, 43, 47, 51]. Зарегистрированная частота манифестного АМИТ2 варьирует от 5,8 до 18,3% [26, 29, 41]. Возможно, занижение данных истинной распространенности АМИТ2 обусловлено ретроспективным характером исследований. Отсутствие активного регулярного мониторинга функции щитовидной железы приводит к потере части информации — пропуску субклинических и вариантов легкого, реже умеренного течения в связи с нередкой стертой клинической проявлений, отсутствием классических симптомов тиреотоксикоза (антиадренергическая активность амиодарона и его блокирующее влияние на конверсию Т4 в Т3), доминированием сердечно-сосудистых расстройств (рецидивирование нарушений ритма сердца, учащение ангинозных приступов, появление или усиление признаков хронической сердечной недостаточности) и психоэмоциональной лабильности, не всегда выражена корреляция между уровнями циркулирующих тиреоидных гормонов и клинической тяжестью тиреотоксикоза [40, 51, 52].

Анализ структуры имеющихся российских ретроспективных исследований случай-контроль показывает включение значительного количества пациентов со структурными изменениями щитовидной железы (50–62,5%), отсутствием данных доплерографии до назначения амиодарона [38, 53, 54], возможно, с латентными нарушениями функции (исходный уровень ТТГ $1,9 \pm 0,1$ (0,19–4,5)) [55] и соответствующее превалирование АМИТ1. Распространенность АМИТ2 составила 1,7–9,0% [37, 47, 55]. Существующие проспективные исследования с частым мониторингом тиреоидного профиля характеризуются небольшой выборкой (до 50 человек), недлительным периодом наблюдения (6–12 месяцев) [53, 55], которого недостаточно для представления об истинной распространенности АМИТ2 в связи с нелинейным ее изменением с течением времени, достижением максимума ко 2–3 году и снижением до очень низких показателей после 5-го года приема амиодарона [28, 32, 41, 48]. Медиана развития АМИТ2 в нашем исследовании 92,0

[69,0; 116,0] недели сопоставима с результатами Bogazzi F. с соавт. 26,1 $\pm$ 24 месяцев [34]; Tomisti L. с соавт. 28,7 $\pm$ 16,1, 95% ДИ 27–32 месяцев [32]; среднее время бессобытийной выживаемости 150,2 $\pm$ 12,6 недель (95% ДИ 125,5–175,0) недели с результатами Takeuchi D. с соавт. 39 месяцев (диапазон 18–110) [41].

Преобладание в структуре АМИТ 2 типа было продемонстрировано Bogazzi F. с соавт.: в ретроспективной выборке 215 пациентов увеличение среднегодового числа новых случаев АМИТ2 за 27-летний период с 2,4 до 12,5, составляя 89% случаев АМИТ, изменение АМИТ1 с 3,6 в начале периода исследования до 2,5 в последующие годы [34]; Tomisti L. с соавт. в когорте, включавшей 200 пациентов, 79% случаев АМИТ [32]; Takeuchi D. с соавт. при наблюдении 131 пациента все случаи АМИТ были обусловлены деструкцией щитовидной железы [41], и другими авторами [26, 28, 29].

Неожиданная, непредсказуемая манифестация тиреотоксикоза без предшествующего субклинического нарушения функции щитовидной железы [30, 31] имела отражение и в нашей выборке. У 7/29 (24,1%) пациентов развитие тиреотоксикоза произошло между интервалами динамического контроля тиреоидного профиля. Умеренное и тяжелое течение тиреотоксикоза отмечалось у трети пациентов — 31,0% (9/29). Зарегистрированные максимальные значения свободных фракций тиреоидных гормонов сопоставимы с данными Tomisti L. с соавт. 41,7 $\pm$ 16,4 и 10,2 $\pm$ 5,2 пг/мл [32]; Takeuchi D. с соавт. 8,02 (2,61–19,2) пг/мл и 4,82 (2,21–7,77) нг/дл [41] для свТ4 и свТ3 соответственно. Клиническую значимость субклинического тиреотоксикоза необходимо учитывать в когорте тяжелых коморбидных пациентов, в связи с увеличением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий [56–58].

Молодой возраст как предиктор АМИТ указывается в значительном количестве исследований [25–27, 37, 59]. Точные пороговые значения были определены лишь в двух: Uchida T. с соавт. — менее 63,5 лет, чувствительность 70,3%, специфичность 69,2% (225 пациентов) [26] и Ahmed S. с соавт. — менее 62 лет (303 пациента) [27]. В нашей выборке также подтверждена зависимость развития АМИТ2 от возраста, разделяющим значением стал менее или равный 60 лет.

Липофильностью и концентрационно-зависимой цитотоксичностью амиодарона объясняется высокий риск развития АМИТ при низком ИМТ. Stan M. с соавт. при разработке индекса прогнозирования риска АМИТ у пациентов с врожденным пороком сердца в качестве предиктора определен ИМТ < 21 кг/м² [28]. В нашем исследовании статистическая значимость получена при более высоком значении ИМТ $\leq 26,6$ кг/м².

Тяжесть ХСН (II–III ФК NYHA), порока сердца предполагает усиление роли хронической гипоксии в клиническом развитии АМИТ2 в дополнение к непосредственному цитотоксическому действию амиодарона [51]. Однако эти факторы не оказались значимыми в нашей выборке, вероятно, в связи с низкой репрезентативностью данных нарушений в представленной когорте, достаточной компенсацией имеющейся сердечно-сосудистой патологии у большей части пациентов. Наличием хронического воспалительного процесса в миокарде, при котором повышается восприимчивость к окислительному стрессу,

вызванному приемом амиодарона [33], можно объяснить большую частоту развития АмИТ2 при миокардите. Не наблюдалось кумулятивное дозозависимое увеличение частоты тиреотоксикоза [60], как и «доза-эффект» у пациентов с ХСН [39]. Патогенетическая взаимосвязь высокой частоты АмИТ с гипотиреозом, развившимся на фоне терапии амиодароном, остается неясной [60], также не прослеживалась в нашей выборке.

АмИТ2 остается важной клинической проблемой, способной вызвать серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и быть резистентной к терапии. Предварительное прогнозирование, ранняя диагностика позволят обеспечить превентивные меры по предотвращению клинического ухудшения, затратив дополнительные усилия на контроль ритма и частоты сердечных сокращений [2, 61].

Клиническая значимость результатов

Полученные результаты позволяют определить адекватную тактику ведения пациента.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с недостаточным объемом выборки, необходимостью более длительного периода мониторинга функции щитовидной железы на фоне приема и после отмены амиодарона для повышения релевантности данных, диагностической эффективности полученных прогностических моделей.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется доработка результатов на большей выборке и валидация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые произведен обширный комплексный анализ факторов, являющихся триггерами развития АмИТ2. Получены новые данные

о структуре причин и ключевых конфаундерах. Впервые установлено, что развитию АмИТ2 предрасполагает комбинация клинических предикторов, наиболее значимыми из которых являются возраст, индекс массы тела, а также время от начала терапии амиодароном, детерминирующее реализацию эффекта. Определены сроки развития и распространенность, показана большая частота и преобладание АмИТ2 над другими типами АмИТ.

Получены данные фундаментального характера, расширяющие представления о патогенезе и понимании тематики, обосновывающие возможность использования выявленного сочетания для персонализированной предикции и оптимизации профилактических и лечебных мероприятий. Предложена новая научная концепция быстрого и доступного прогнозирования риска развития АмИТ2, имеющей огромное значение у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, позволяющая взвешенно, рационально подойти к выбору антиаритмической терапии и определению адекватного алгоритма мониторинга функции щитовидной железы в каждом конкретном случае.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Н. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2016. — Т.3. — №3(99). — С. 5-16. [Zatonskaya EV, Matyushin GV, Gogolashvili NG, Novgorodtseva NYa. Epidemiology of arrhythmias (literature review). *Siberian Medical Review*. 2016; 3(99):5-16. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20333/25000136-2016-3-5-16>
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т.26. — №7 — С. 190–260. [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190-260. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4701>
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
4. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т.26. — №7 — С. 128–189. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):128-189. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
6. Голицын С.П. Амиодарон десятилетия спустя // *Терапевтический архив*. — 2011. — Т.83. — №8. — С. 25–33. [Golitsyn SP. Amiodaron: decades of administration. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83 (8):25–33. (in Russ.)]
7. Field ME, Holmes DN, Page RL, et al. Get With The Guidelines-AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Guideline-Concordant Antiarrhythmic Drug Use in the Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(2):e008961. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008961>
8. Hempenius M, Groenwold RHH, de Boer A, et al. Amiodarone use and the risk of acute pancreatitis: Influence of different exposure definitions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2019;28(12):1563-1571. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4851>

9. Sun LJ, Du X, Liu SW, He R, Zeng H, et al. [Current status of the clinical practice and analysis on the ratioan] prescription of antiarrhythmic drugs in Chinese patients with atrial fibrillation: Results from the Chinese Atrial Fibrillation Registry (CAFR) trial]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020;48(9):740-747. *Chinese*. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200103-00004>
10. Chung SC, Lai A, Lip GYH, et al. Impact of anti-arrhythmic drugs and catheter ablation on the survival of patients with atrial fibrillation: a population study based on 199 433 new-onset atrial fibrillation patients in the UK. *Europace*. 2023;25(2):351-359. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac155>
11. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №2 — С. 57-83. [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57-83. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12747>
12. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.005>
13. Клиническая фармакология. / Под ред. Кукеса В.Г., Сычева Д.А. — М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа; 2022. [*Clinical pharmacology*. Ed by Kukes VG, Sychev DA. Moscow: GEOTAR-Media; 2022.(in Russ.)]
14. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020;151:104521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104521>
15. Rodríguez-Fernández K, Gras-Colomer E, Clemente-Martí M, et al. Pharmacometric characterization of entero-hepatic circulation processes of orally administered formulations of amiodarone under complex binding kinetics. *Eur J Pharm Sci*. 2022;174:106198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106198>
16. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):226-236. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa686>
17. Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(5):952-964. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1198>
18. Sanoh S, Hanada H, Kashiwagi K, et al. Amiodarone bioconcentration and suppression of metamorphosis in *Xenopus*. *Aquat Toxicol*. 2020;228:105623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020>
19. Bejiu AM, Chamkha I, Gustafsson E, Meijer E, et al. Cell-Permeable Succinate Rescues Mitochondrial Respiration in Cellular Models of Amiodarone Toxicity. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11786. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222111786>
20. Sugiyama K, Kobayashi S, Kurihara I, et al. Effect of long-term amiodarone treatment on thyroid function in euthyroid Japanese patients: a 12-month retrospective analysis. *Endocr J*. 2020;67(12):1247-1252. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0307>
21. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2): 55–66. doi: <https://doi.org/10.1159/000486957>
22. Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л., Андрейченко Т.В., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2020. — Т.16. — №2. — С. 12-24. [Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(2):12-24. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12693>
23. Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, et al. The Use of 99mTc-Methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) Uptake on Scintigraphy (99m-TS) in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2493460. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2493460>
24. Wang R, Better N, Sivaratnam D, et al. 99m Tc-Sestamibi Thyroid Scintigraphy in Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: Functional Imaging-Histopathologic Correlation. *Clin Nucl Med*. 2022;47(9):e582-e584. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004332>
25. Huang CJ, Chen PJ, Chang JW, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in Taiwan: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):405-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9910-9>
26. Uchida T, Kasai T, Takagi A, et al. Prevalence of amiodarone-induced thyrotoxicosis and associated risk factors in Japanese patients. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:534904. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/534904>
27. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(3):388–94. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04087.x>
28. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, et al. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease – a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):821–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.02.015>
29. Zosin I, Balas M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol*. 2012;63(1):2–9
30. Benjamins S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):9-14. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018>
31. Hofmann A, Nawara C, Ofluoglu S, et al. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(15-16):493-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00508-008-1017-2>
32. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):363-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0267>
33. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm*. 2016;32(6):474-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.03.008>
34. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):533-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x>
35. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Голицын С.П., и др. Частота возникновения и предикторы развития амиодарон-ассоциированных дисфункций щитовидной железы, вызванных длительным приемом амиодарона // *Терапевтический архив*. — 2005. — Т.77. — №10. — С. 33–38. [Serdyuk SE, Bakalov SA, Golitsyn SP, et al. The incidence and predictors of thyroid dysfunction caused by long-term administration of amiodarone. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005;77(10):33–38. (in Russ.)]
36. Крюков Е.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Алгоритм ведения пациентов, получающих амиодарон, в зависимости от функционального состояния щитовидной железы // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т. 95. — №10 — С. 901–5. [Kryukov EV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Algorithm of management of patients treated with amiodarone depending on thyroid functional state. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(10):901–5. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-10-901-905>
37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., и др. Диагностика, лечение и профилактика ятрогенных йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы // *Вестник РАМН*. — 2006. — №2 — С. 15–21. [Dedov II, Melnichenko GA, Sviridenko NYu, et al. Diagnostics, treatment, and prevention of iatrogenic iodine-induced thyroid gland diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(2):15–21. (in Russ.)]
38. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., и др. Особенности структурно-функционального состояния щитовидной железы больных ишемической болезнью сердца и амиодарон-ассоциированным тиреоидитом // *Фарматека*. — 2020. — №14. — С. 68–72. [Chernavsky SV, Potekhin NP, Fursov AN, et al. Features of the structural and functional condition of the thyroid gland in patients with coronary heart disease and amiodarone-associated thyroiditis. *Pharmateca*. 2020;(14):68–72. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.14.68-72>
39. Gopalan M, Burks J, Talavera F, et al. Thyroid dysfunction induced by amiodarone. 2022. [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/129033-overview>
40. Ali SA, Ersbøll M, Vinding NE, Butt JH, et al. Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study. *Europace*. 2023;25(2):291-299. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euac217>

41. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, et al. Incidence, Clinical Course, and Risk Factors of Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction in Japanese Adults With Congenital Heart Disease. *Circ J*. 2015;79(8):1828-34. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0042>
42. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ*. 2011;183(12):E817-23. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.101800>
43. Shinohara T, Takahashi N. How long should we check thyroid function after amiodarone withdrawal? *Circ J*. 2013;77(12):2875-6. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-1242>
44. Iodine Global Network (IGN) [Internet]. Orleans, Ontario, Canada. Available from: <https://ign.org/regions/eastern-europe-and-central-asia-countries-iodine-status/>
45. Кекина Е.Г., Голубкина Н.А., Тульчинская О.В. Значение рыбы для обеспеченности йодом и селеном жителей Москвы и Московской области. // *Вопросы питания*. — 2014. — Т. 83. — №5. — С. 51-57. [Kekina HG, Golubkina NA, Tulchinskaya OV. Contribution of fish consumption to human iodine and selenium status in Moscow and Moscow Region. *Problems of nutrition*. 2014;83(5):51-57. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00049>
46. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 73-82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):73-82. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/ket10353>
47. Lu YT, Chao HJ, Chiang YC, Chen HY. Explainable Machine Learning Techniques To Predict Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction Risk: Multicenter, Retrospective Study With External Validation. *J Med Internet Res*. 2023;25:e43734. doi: <https://doi.org/10.2196/43734>
48. Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13024>
49. Moore BM, Cordina RL, McGuire MA, Celermajer DS. Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(6):944-951. doi: <https://doi.org/10.1111/chd.12657>
50. Biakina O, Mitina Y, Gognieva D, et al. DUOX1 Gene Missense Mutation Confers Susceptibility on Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4016. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24044016>
51. Fischer AJ, Enders D, Eckardt L, et al. Thyroid Dysfunction under Amiodarone in Patients with and without Congenital Heart Disease: Results of a Nationwide Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(7):2027. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm111072027>
52. Medić F, Bakula M, Alfirević M, et al. AMIODARONE AND THYROID DYSFUNCTION. *Acta Clin Croat*. 2022;61(2):327-341. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.02.20>
53. Молашенко Н.В. Функциональные нарушения щитовидной железы на фоне приема кордарона. Методы их коррекции. Дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Москва; 2004. [Molashenko NV. Functional condition of a thyroid gland at the patients accepting cordarone. Methods of correction of thyroid dysfunction. [dissertation] Moscow; 2004. (in Russ.)) Доступно по: <https://medical-diss.com/medicina/funktsionalnye-narusheniya-schitovidnoy-zhelezy-na-fone-priema-kordarona-metody-ih-korreksii>. Ссылка активна на 15.08.2023.
54. Есина М.В., Ямашкина Е.И., Ямбаева Ю.Р., и др. // *Огарев-Online*. — 2019. — №2(123). [Esina MV, Efremova ON, Kopaeva NV, et al. Clinical and laboratory features of amiodarone-induced thyropathy in patients with cardiac rhythm disorders. *Ogarev-Online*. 2019;2(123). (in Russ.)) Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornye-osobennosti-amiodaron-indutsirovannyh-tireopatii-u-patsientov-s-narusheniyami-serdechnogo-ritma> Ссылка активна на 15.08.2023.
55. Дора С.В. Функциональное и структурное состояние щитовидной железы у больных, получающих лечение кордароном. Дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — Санкт-Петербург; 2006. [Dora S.V. Functional and structural thyroid condition in patients receiving cordarone treatment. [dissertation] St. Petersburg; 2006. (in Russ.)) Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/funktsionalnoe-i-strukturnoe-sostoyaniya-shchitovidnoi-zhelezy-u-bolnykh-poluchayushchikh-le>. Ссылка активна на 15.08.2023.
56. Maqdasy S, Benichou T, Dallel S, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):54-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.05.001>
57. Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1055-x>
58. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2018;1(5):e36. doi: <https://doi.org/10.1002/hsr2.36>
59. Lee KF, Lee KM, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J*. 2010;16(6):434-9
60. Yagishita A, Hachiya H, Kawabata M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis late after amiodarone withdrawal. *Circ J*. 2013;77(12):2898-903. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-0220>
61. Goundan PN, Lee SL. Thyroid effects of amiodarone: clinical update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(5):329-334. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000562>

Рукопись получена: 17.08.2023. Одобрена к публикации: 23.10.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Ермолаева А.С., Фадеев В.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: распространенность, сроки и предикторы развития // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 9-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13348>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ermolaeva AS, Fadeev VV. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: prevalence, time and predictors of development. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):9-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13348>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ В КОРТИКОТРОПНЫХ ОПУХОЛЯХ ГИПОФИЗА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© А.М. Лапшина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

За последние годы проводится большое количество исследований по изучению молекулярно-генетических аномалий в АКТГ-секретирующих опухолях гипофиза. В данном обзоре представлен комплексный анализ результатов исследований полного экзоста (герминальные и соматические мутации, хромосомные аномалии в кортикотропинах, развившихся в составе наследственных синдромов МЭН 1, 2, 4, DICER1, комплекс Карни и пр., и изолированных опухолей соответственно) и транскриптома (специфичные профили экспрессии генов гормонально активных и неактивных кортикотропином, регуляция клеточных циклов и сигнальных путей). Современные технологии (секвенирование следующего поколения — NGS) позволяют изучить состояние микроРНК-ома, ДНК метилома. Таким образом, показан широкий спектр фундаментальных исследований, результаты которых позволяют определить и осмыслить ключевые, ранее известные и новые механизмы патогенеза и биомаркеры кортикотропином. Дана характеристика наиболее перспективным молекулярно-генетическим факторам, которые возможно использовать в клинической практике для скрининга и более ранней диагностики наследственных синдромов и изолированных кортикотропином, дифференциальной диагностики различных форм эндогенного гиперкортицизма, чувствительности к уже существующим и потенциальным видам терапии и персонализированного определения исхода болезни Иценко-Кушинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АКТГ-секретирующая аденома гипофиза; молекулярные маркеры; экзом; транскриптом.

MOLECULAR GENETIC ABNORMALITIES IN ACTH-SECRETING PITUITARY TUMORS (CORTICOTROPINOMAS): FUNDAMENTAL RESEARCH AND PROSPECTS FOR USE IN CLINICAL PRACTICE

© Anastasia M. Lapshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent years, a large number of studies have been carried out to research molecular genetic abnormalities in ACTH-secreting pituitary tumors. This review presents a comprehensive analysis of exome studies results (germline and somatic mutations, chromosomal abnormalities in corticotropinomas which developed as part of hereditary syndromes MEN 1, 2, 4, DICER1, Carney complex etc., and isolated tumors, respectively) and transcriptome (specific genes expression profiles in hormonally active and inactive corticotropinomas, regulation of cell cycles and signal pathways). Modern technologies (next-generation sequencing — NGS) allow us to study the state of the microRNAome, DNA methylome and inactive chromatin sites, in particular using RNA sequencing. Thus, a wide range of fundamental studies is shown, the results of which allow us to identify and comprehend the key previously known and new pathogenesis mechanisms and biomarkers of corticotropinomas. The characteristics of the most promising molecular genetic factors that can be used in clinical practice for screening and earlier diagnosis of hereditary syndromes and isolated corticotropinomas, differential diagnosis of various forms of endogenous hypercorticism, sensitivity to existing and potential therapies and personalized outcome determination of Cushing's disease.

KEYWORDS: ACTH-secreting pituitary adenoma; molecular markers; exome; transcriptome.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-биологических аномалий в кортикотропинах и других опухолях гипофиза. К ним относят генетические и эпигенетические факторы, драйверные соматические мутации, вариабельность количества нуклеотидов в составе хромосом, метилирование генов, регуляции микроРНК и факторов транскрипции.

Болезнь Иценко-Кушинга — это тяжелое многосимптомное заболевание гипоталамо-гипофизарного происхождения, вызванное АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза (кортикотропиномой), которая стимулирует избыточную секрецию гормонов коры надпочечников. Среди всех опухолей гипофиза кортикотропиномы составляют 10–15%. Методом выбора лечения является нейрохирургическое удаление опухоли. Кортикотропиномы — это одна из наиболее часто встречаемых опухолей гипофиза в операционном материале. По данным



отдела фундаментальной патоморфологии ГНЦ НМИЦ эндокринологии, на долю АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза приходится до 39,4% случаев у взрослых и 62,5% у детей. Это позволяет использовать как образцы нефиксированной формалином ткани опухоли, так и из парафиновых блоков в совокупности с исследованием крови для выполнения молекулярно-генетического тестирования.

Использование знаний в отношении генетических аномалий у пациентов с кортикотропиномами начинает входить в клиническую практику. На сегодняшний день наиболее изучены герминальные мутации в опухолях гипофиза, развивающиеся как наследственные заболевания в составе синдромов (различные варианты синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН), комплекс Карни, синдром МакКьюна-Олбрайта, 3Р ассоциация: феохромоцитома\параганглиома\опухоль гипофиза, DICER1, семейные изолированные опухоли гипофиза). Однако группа этих опухолей достаточно малочисленна и составляет всего 5% от всех новообразований аденогипофиза. Большая часть представлена спорадическими опухолями с наличием соматических мутаций в различных генах и менее изучена по сравнению с аденомами гипофиза, развившихся в составе указанных синдромов.

Рецензируемые исследовательские статьи были взяты из Национального центра биотехнологий «Информационная база данных» (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, за 2018-2022 гг). Основная цель анализа литературы — всесторонний поиск молекулярно-генетических маркеров в отношении гормонально активных и гормонально неактивных кортикотропином из исследований, проведенных в предыдущие годы, поэтому для статей не было установлено ограничений по дате. Ключевые слова для статей по геномике включали: «генетика кортикотропином/аденом гипофиза/нейроэндокринных опухолей гипофиза, семейных кортикотропином/аденом гипофиза/нейроэндокринных опухолей гипофиза», «секвенирование кортикотропином/аденом гипофиза/нейроэндокринных опухолей гипофиза». Для статей по транскриптомике ключевыми словами являлись «транскриптом кортикотропином/аденом гипофиза/нейроэндокринных опухолей гипофиза», а также «секвенирование РНК кортикотропином/аденом гипофиза/нейроэндокринных опухолей гипофиза». Для классификации различных подтипов нейроэндокринных опухолей гипофиза и выделения среди них вариантов кортикотропином в обзоре использовалась классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г.

Цель данной работы — представить результаты комплексного анализа полного экзона и транскриптома гормонально активных и неактивных кортикотропином, а также данные современных технологий, посвященные изучению микроРНК, ДНК метилома. В то же время в нашей работе мы попытались проследить, каким образом фундаментальные исследования позволяют определить ключевые механизмы патогенеза и биомаркеры кортикотропином, и как возможно использовать эти показатели в клинической практике для скрининга и более ранней диагностики наследственных синдромов и изолированных кортикотропином, дифференциальной диагностики различных форм эндогенного ги-

перкортицизма, чувствительности к уже существующим и потенциальным видам терапии, определении персонализированного исхода гормонально активных и неактивных кортикотропином.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ С ГЕРМИНАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ

Среди наследственных синдромов для кортикотропином описаны синдромы МЭН1, 2А, 2В и 4, DICER1, а также синдром семейных изолированных опухолей гипофиза (FIPA), комплекс Карни и синдром Линча.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ (МЭН)

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) наследуется по аутосомно-доминантному типу с распространенностью около 1:10 000–1:100 000 населения. Опухоли гипофиза развиваются у 30–40% таких пациентов, тогда как гиперплазия или опухоли околощитовидных желез и нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта возникают гораздо чаще (до 90 и 60% соответственно). Среди опухолей гипофиза в составе синдрома МЭН1 кортикотропином развиваются достаточно редко. По данным Vergès B и соавт., их доля составляет около 4%. Наиболее часто диагностируют пролактиномы (40–60%), далее следуют гормонально неактивные опухоли гипофиза (15–40%) и соматотропиномы (5–10%). Клинически такие опухоли характеризуются крупными размерами, чаще поражают молодых пациентов, могут быть множественными или способны секретировать 2 и более гормонов аденогипофиза [1].

У 90% пациентов с МЭН1 синдромом определяется герминальная гетерозиготная мутация в гене *MEN1*, который расположен на длинном плече 11 хромосомы (11q13) и является геном-супрессором. *MEN1* кодирует синтез белка менина, который располагается в ядре клетки и участвует в регуляции клеточной транскрипции, делении и пролиферации клеток, поддержании геномной стабильности. Последние годы появились коммерческие антитела к менину для выполнения иммуногистохимического исследования в ткани опухоли с целью скрининга данной мутации [2].

В литературе описаны единичные случаи кортикотропином (1 у взрослого и 1 у ребенка), развившихся в рамках синдромов МЭН 2А и 2В. Данные синдромы связаны с мутацией онкогена *RET*. Он кодирует трансмембранный рецептор, связанный с активностью тирозинкиназы, которая действует как протоонкоген [3, 4].

Синдром МЭН4 — это редкое генетическое заболевание, которое развивается у 1,5–3% пациентов при отсутствии мутаций в гене *MEN1*. Патология вызвана мутацией в гене *CDKN1B*, который расположен в хромосоме 12q13 и кодирует циклин-зависимую киназу p27. Этот фермент регулирует клеточный цикл от G1 до S фазы митоза. В литературе описаны единичные случаи таких пациентов с АКТГ-секретирующими опухолями [5].

DICER1 синдром — это редкое, аутосомно доминантное заболевание, обусловленное герминальной гетерозиготной мутацией в гене *DICER1*. Синдром включает

в себя различные доброкачественные и злокачественные опухоли: плевроально-легочная бластома, опухоли яичников из клеток стромы полового тяжа (сертоли-клеточные и лейдигоклеточные), кистозная нефрома, узловая гиперплазия и злокачественные дифференцированные опухоли щитовидной железы, бластома гипофиза, назальная хондромезенхимальная гамартома, медуллоэпителиома реснитчатого тела, почечная саркома, эмбриональная рабдомиосаркома и пинеалобластома. Бластома гипофиза впервые описана в 2008 г. [6], гистологически представлена Ратке-подобными эпителиальными клетками, формирующими розетки или железисто-подобные структуры; среди них имеются АКТГ-позитивные клетки (реже — клетки с экспрессией гормона роста). В составе DICER1 синдрома бластома гипофиза диагностируют редко (менее 1%). Они характеризуются крупными размерами и тяжелым течением БИК у детей с медианой возраста 8 месяцев (в диапазоне от 7 до 24 месяцев), смертность достигает 40%. Мутация в гене *DICER1* является патогномоничной для данного синдрома. Ген расположен на длинном плече 14 хромосомы (14q32.13), кодирует цитоплазматическую эндорибонуклеазу, которая отвечает за созревание и модуляцию экспрессии микроРНК на посттранскрипционном уровне. Недавно в литературе описан DICER1 синдром у молодого взрослого пациента, обусловленный герминальной гетерозиготной мутацией в гене *DICER1* [7].

СИНДРОМ СЕМЕЙНЫХ ИЗОЛИРОВАННЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА (FIPA)

Герминальная мутация в гене *AIP*, который кодирует белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором, может быть причиной возникновения опухолей гипофиза в 15–30% семей с синдромом семейных изолированных аденом гипофиза. Мутация в данном гене чаще описана у пациентов в пораженных семьях с акрогигантизмом, реже — с пролактиномами или в опухолях со смешанной секрецией гормона роста и пролактина. Для этих новообразований характерны крупные размеры, они резистентны к медикаментозной терапии, поражают молодых людей. Крайне редко такие мутации возникают у пациентов с БИК: в литературе описаны единичные случаи у детей и взрослых. В исследовании L. Cazabat [8] были включены 443 пациента, у которых определяли наличие мутаций в гене *AIP*. Среди них выявили 44 пациента с БИК (10%), у троих из которых обнаружили данную мутацию. Эти пациенты были моложе 40 лет (на момент манифестации заболевания возраст составил 13, 21 и 39 лет). Среди пациентов с кортикотропинами преобладали те, у которых фиксировались микроаденомы (2 микро- и 1 макроаденома), в отличие от больных с другими гистологическими типами макроаденом гипофиза. Были обнаружены нуклеотидные замены по типу миссенс-мутаций ($n=2$) и сдвигу рамки считывания ($n=1$) в гене *AIP*.

Исследованы и описаны несколько механизмов, приводящих к резистентности к аналогам соматостатина у таких пациентов. К ним относят снижение экспрессии ингибирующего G-протеина, фосфодиэстеразы, а также нарушения сигнального пути протеинкиназы A и ZAC1.

Существуют еще 2 наследственных синдрома, в рамках которых отмечают пациентов с кортикотропинами. Это комплекс Карни и синдром Линча. Комплекс Карни — это наследственный синдром, обусловленный инактивирующими мутациями в гене *PRKAR1A*, который кодирует альфа-регуляторную субъединицу цАМФ-зависимой протеинкиназы A. В составе комплекса Карни, кроме шванном, миксом и пигментации кожи, диагностируют кортикоостеромы. За последние годы также появились упоминания о единичных кортикотропинах [9].

Синдром Линча развивается в результате герминальных мутаций в так называемых генах репарации ДНК (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM*) и ассоциируется с наследственной предрасположенностью к развитию карцином различной локализации. В литературе описаны случаи пациентов с синдромом Линча с наличием инвазивных макрокортикотропином или кортикотрофной карциномой, у которых обнаружили герминальные мутации в генах *MLH1* и *MSH2* [10, 11].

Таким образом, пациенты с кортикотропинами молодого (менее 30 лет) и детского возраста могут являться кандидатами для молекулярного тестирования с целью идентификации наследственных синдромов. В качестве скрининга возможно проводить иммуногистохимическое исследование на образцах ткани опухоли с антителами к менину (синдром МЭН1), p27 (синдром МЭН4), *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* (синдром Линча).

СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ В СПОРАДИЧЕСКИХ КОРТИКОТРОПИНОМАХ

Наиболее изученными и распространенными среди спорадических АКТГ-секретирующих опухолей гипофиза являются соматические мутации в генах *убиквитин-специфической протеазы 8 (USP8)*, *убиквитин-специфической протеазы 48 (USP 48)*, *BRAFV600E*, *ATRX*.

Полное секвенирование экзона выявило, что 20–60% кортикотропином являются носителями соматической мутации в гене *USP8*. Данная мутация является специфичной для кортикотропином и не обнаружена в других типах опухолей аденогипофиза или АКТГ-эктопических опухолей негипофизарной локализации.

«Горячая точка» гена *USP8* расположена в 14 экзоне связывающего домена 14-3-3. В белке *USP8* дикого типа в домене 14-3-3 происходят конформационные изменения, которые позволяют *USP8* блокировать его собственную каталитическую активность. Потеря связывающего участка 14-3-3 при наличии мутации в гене *USP8* повышает их деубиквитиназную активность и обеспечивает доступ к протеазам, которые расщепляют его до C-концевого фрагмента длиной 40 кДа с высокой каталитической способностью. Этот процесс нарушает деградацию EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), стимулирует транскрипцию проопиомеланокортина (ПОМК) и синтеза АКТГ в опухоли. Надо отметить, что выраженная стимуляция митотической активности и, как следствие, высокая пролиферативная активность в опухолевых кортикотрофных клетках не обнаружена [12].

Кортикотропиномы, содержащие мутации в гене *USP8*, чаще возникают у женщин, меньше по размеру и неинвазивные. Уровни секреции АКТГ до операции выше по сравнению с показателями пациентов, у которых

кортикотропиномы не обладали мутацией в гене *USP8*. С другой стороны, случаи с наличием соматических мутаций в гене *USP8* сопровождаются более высокими уровнями кортизола после удаления опухоли и как следствие рецидивом или продолженным ростом новообразования. Эти данные подтверждаются наличием указанной мутации у 50% пациентов с продолженным ростом кортикотропином при синдроме Нельсона. В то же время показано, что опухоли без мутаций в гене *USP8* обладают более крупными размерами с инвазивным ростом в сфеноидальный синус, ремиссия развивается реже [13].

Что касается детей с наличием БИК, то, по данным Faucz FR [14], кортикотропиномы, несущие соматические мутации в гене *USP8*, обнаружены у 13 из 45 пациентов (28%). Однако в литературе описан клинический случай кортикотропиномы у 16-летней девушки с наличием гетерозиготной герминальной мутации в гене *USP8* [15].

Кортикотропиномы, содержащие мутации в гене *USP8*, обладают высоким уровнем экспрессии рецепторов соматостатина 5 подтипа и Об-метилгуанин ДНК метилтрансферазы (MGMT), следовательно, чувствительны к терапии пазиреотидом (лиганд к рецепторам соматостатина 5 подтипа) и темозоломидом соответственно.

Мутация в гене *USP8* может являться мишенью для лечения с помощью низкомолекулярных ингибиторов, демонстрирующих антипролиферативную и антисекреторную эффективность *in vitro*. В качестве ингибитора EGFR может использоваться гефитиниб для терапии пациентов с кортикотропиномами, содержащими мутации в гене *USP8*. Показано прямое ингибирование EGFR в первичных культурах клеток кортикотропином, содержащих мутацию в указанном гене, с последующим ослаблением высвобождения АКТГ [16, 17].

Среди кортикотропином с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) была выявлена вторая «горячая точка» в гене, кодирующем другую деубиквитиназу, — *USP48*. Мутация в гене *USP48* наблюдается в 4–23% случаев кортикотропином (без мутаций в гене *USP8*) и является миссенс-мутацией, включающей М4151/В субституцию. Мутантный ген усиливает транскрипционную активность гена *POMC*, предшественника АКТГ, за счет митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Для кортикотропином, несущих мутацию в гене *USP48*, характерны меньшие размеры и более высокая чувствительность к стимуляции кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ-физиологического стимулятора синтеза и секреции АКТГ в кортикотрофных клетках). *In vitro* на модели клеток кортикотропином (MET415Ile) с наличием мутации в гене *USP48* определялось умеренное повышение секреции АКТГ. На фоне стимуляции КРГ уровни ПОМК и АКТГ были значительно выше базальных значений, секретируемые клетками кортикотропином с наличием мутации в гене *USP48*, по сравнению с клетками без мутаций в данном гене ($p < 0,01$). На основании этих данных можно предположить, что мутация в гене *USP48* может индуцировать онкогенез кортикотропином за счет высокой чувствительности к стимулу КРГ со стороны гипоталамуса. В экспериментах также было показано значение Gli1 (глиома-ассоциированный онкоген), медиатора сигнального пути Sonic Hedgehog (SHH). Gli1 считается ключевым фактором, который влияет на процесс убиквитинирования и потенцирует синтез АКТГ

за счет активации сигнального пути SHH в кортикотропиномах, содержащих мутации в гене *USP48*. Предполагается подобное действие Gli1/SHH сигнального пути и в кортикотропиномах с наличием мутации в гене *USP8* [18, 19].

Около 16% случаев кортикотропином содержат мутацию в гене *BRAF V600E* при отсутствии мутаций в генах *USP8* и *USP48*. Данная мутация усиливает действие протоонкогена с тирозин-киназной активностью, что запускает MAPK-сигнальный путь и активирует транскрипцию гена *POMC* и синтез АКТГ.

На сегодняшний день существует проблема определения прогноза течения БИК. Анализ совокупности данных об особенностях клинического течения, МРТ (размер опухоли и/или инвазивный рост), гистологические варианты кортикотропином (плотно- и редкогранулированные опухоли, из Крукоских клеток), показатели пролиферативной активности (количество митозов и индекс метки Ki-67, экспрессия P53) могут не соответствовать характеру течения заболевания (ремиссия, персистирующий гиперкортицизм или рецидив заболевания). В исследовании Uzilov V [20] изучали наличие мутации в генах *USP8* и *TP53* в кортикотропиномах, в том числе и в когорте опухолей с агрессивным течением. В результате было показано, что одновременное содержание указанных мутаций в одной и той же кортикотропиноме исключалось. Это подтверждает независимую работу данных драйверных генов. Многочисленные исследования доказывают наличие мутации в гене *TP53* во многих карциномах различной локализации. Среди АКТГ-секретирующих новообразований гипофиза обнаружены случаи с инактивирующей соматической драйверной мутацией в гене *TP53*. Группа этих опухолей ($n=5$ из 22) была представлена инвазивными макроаденомами с персистирующим или рецидивирующим течением заболевания. Опухоли были позитивны к P53 (при иммуногистохимическом исследовании) и обладали высоким пролиферативным индексом Ki-67 (более 3%). В 3 случаях диагностировали синдром Нельсона, у 1 пациента выявлена карцинома. На основании этих данных авторы определили взаимосвязь между наличием мутации в гене *TP53* и агрессивным течением БИК, также предположили, что позитивная иммуноэкспрессия P53 ассоциирована с инвазивным и агрессивным характером роста опухолей. Однако необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи между наличием мутации в гене *TP53*, позитивной иммуноэкспрессией P53 в клетках опухоли и агрессивным течением БИК.

Данное исследование также продемонстрировало, что кортикотропиномы, несущие соматические мутации в гене *USP8*, были более генетически стабильны по сравнению с опухолями без мутаций в этом гене и обладали благоприятным течением БИК. Часть опухолей (22,7%) содержали мутацию в гене *TP53* и обладали высоким уровнем хромосомной нестабильности. В этих случаях наблюдалось персистирующее или рецидивирующее течение заболевания.

В ряде работ показана связь с наличием мутации в гене *ATRX* (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked — синдром альфа-таласемии и умственной отсталости X-сцепленного типа), регулирующий ремоделирование хроматина и поддержание структуры и функции теломеры. Инактивация гена *ATRX* в опухолях приводит к дестабилизации теломеры и стимулирует процесс

альтернативного удлинения теломер, что запускает состояние бессмертия опухолевых клеток. Соматические мутации в гене *ATRX* ассоциируются с астроцитомами у взрослых и такими нейроэндокринными опухолями (НЭО), как НЭО поджелудочной железы, феохромоцитомы/параганглиомы, нейробластомы. Предполагается, что аномалии в структуре гена *ATRX* являются предикторами агрессивного поведения указанных новообразований [21, 22, 23, 24, 25].

В работах Casar-Borota O. и соавт. [26, 27], посвященных изучению иммуноэкспрессии белка *ATRX* при иммуногистохимическом исследовании и мутации гена *ATRX* (при NGS) в различных опухолях гипофиза, показано выпадение иммуноэкспрессии этого белка именно в опухолях с агрессивным течением (13%) или в карциномах (28%). Причем большинство были представлены кортикотропными опухолями (32%) по сравнению с Pit-1-позитивными новообразованиями (8%) (соматотропиномы, пролактиномы, тиреотропиномы). Отсутствие экспрессии *ATRX* было подтверждено наличием молекулярных дефектов гена *ATRX* по типу потери функции (нон-сенс-мутации, вставки со смещением рамки считывания, крупными инtragenными делециями практически всего гена — 22–28 экзонов из 36). В результате авторы предложили использовать белок *ATRX* как иммуногистохимический маркер — предиктор высокоагрессивных или потенциально метастазирующих кортикотропных опухолей гипофиза.

Таким образом, на сегодняшний день актуальным является изучение особенностей клинического течения, гистологических вариантов и прогноза течения заболевания у пациентов с кортикотропиномами, несущими мутации в генах *USP8*, *USP48*, *BRAF V600E*, *TP 53*, *ATRX*. Изучение молекулярно-генетических аномалий приведет к более глубокому пониманию онкогенеза кортикотропином, выявлению дополнительных свойств опухолей, ассоциированных с неблагоприятным течением БИК. Это будет способствовать активному наблюдению за пациентами — носителями мутаций в генах *USP8*, *USP48* и *BRAF* и своевременному назначению более агрессивной терапии, а белки-продукты мутаций в указанных генах будут являться мишенями для ингибиторов EGFR и BRAF.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОРТИКОТРОПИНОМ

За последнее десятилетие накоплено немало доказательств в отношении нарушения регуляции экспрессии микроРНК (миРНК), участвующей в развитии и прогрессии опухолей гипофиза. МиРНК являются некодирующими РНК молекулами длиной 18–24 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и контролируют такие процессы, как дифференцировка, пролиферация и апоптоз в клетке. МиРНК влияют на стабильность и трансляцию матричной РНК (мРНК) при помощи связывания с регуляторными элементами, расположенными в 3' нетранслируемых регионах подконтрольных транскриптов. Эти молекулы существуют как внутри клетки, так и за ее пределами в различных биологических жидкостях (плазма, сыворотка, моча, слюна, семенная жидкость, ликвор и др.). Доступность указанных биологических сред позволяет использовать миРНК, как неинвазивные биомаркеры различных забо-

леваний, в том числе опухолей. Для каждого вида опухолей гипофиза характерен свой специфический профиль экспрессии миРНК. В ряде исследований показано, что aberrantная экспрессия определенных миРНК ассоциируется с размером опухоли, наличием инвазивного роста и чувствительности к различным видам терапии.

В исследовании Sh. Vetrivel и соавт. [28] изучалась экспрессия миРНК для дифференциальной диагностики БИК и СИК, БИК и АКТГ-эктопического синдрома.

Профили циркулирующих миРНК изучались в образцах сыворотки у пациентов с СИК, БИК и контрольной группы. В результате была идентифицирована миРНК 182-5p в качестве потенциального неинвазивного маркера БИК, которая может использоваться для дифференциальной диагностики различных форм эндогенного гиперкортицизма.

В работе Малыгиной А.А. и соавт. [29] проводился поиск миРНК, специфичных для различных форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма (БИК и АКТГ-эктопического синдрома). В результате выявлены возможные кандидаты миРНК (miR-383-3p, miR-1229-3p, miR-1203, miR-639, miR-4290, miR-6717-5p, miR-302c-3p), которые предполагается использовать в качестве инструмента в дополнение к уже известным и широко применяемым методам (МРТ головного мозга и селективный забор крови из нижних каменных синусов) для дифференциальной диагностики форм АКТГ-зависимого гиперкортицизма [30].

Важно отметить исследование F. Garbicz и соавт. [31], в котором определялась иммуноэкспрессия *MCM7* (белок 7 для поддержания мини-хромосом участвует в инициации репликации генома эукариот) и экспрессия кластера миРНК miR-106b~25 (miR-106b-5p, miR-93-5p, miR-93-3p and miR-25-3p) при помощи количественной ПЦР в реальном времени в ткани кортикотропином. *MCM7* является геном-мишенью для кластера миРНК miR-106b~25. В АКТГ-секретирующих опухолях, по данным МРТ, определяли степень инвазивного роста по шкале Knosp. При помощи иммуногистохимического исследования выделяли гистологические варианты кортикотропином (плотнотрангулированные, редкотрангулированные и опухоли из круковских клеток), проводили анализ индекса метки Ki-67 и p53. В результате была выявлена повышенная экспрессия *MCM7* и высокий индекс метки Ki-67 в инвазивных кортикотропиномах и в кортикотропиномах из круковских клеток. Экспрессия miR-93-5p была значительно повышена в инвазивных опухолях по сравнению с неинвазивными. Кроме того, все четыре миРНК из кластера miR-106b~25 продемонстрировали гиперэкспрессию в аденомах из круковских клеток. Примечательно, что *MCM7* и miR-106b-5p коррелировали со степенью инвазивного роста, оцененного по шкале Knosp. Комбинация экспрессии *MCM7*, Ki-67 и кластера miR-106b~25 точно дифференцирует инвазивные опухоли от неинвазивных и обладает значительной дискриминационной способностью прогнозировать послеоперационный рецидив/прогрессирование опухоли.

Таким образом, эпигенетические маркеры обладают специфическими характеристиками, которые позволяют дифференцировать формы эндогенного гиперкортицизма (АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые) и являются прогностическими биомаркерами.

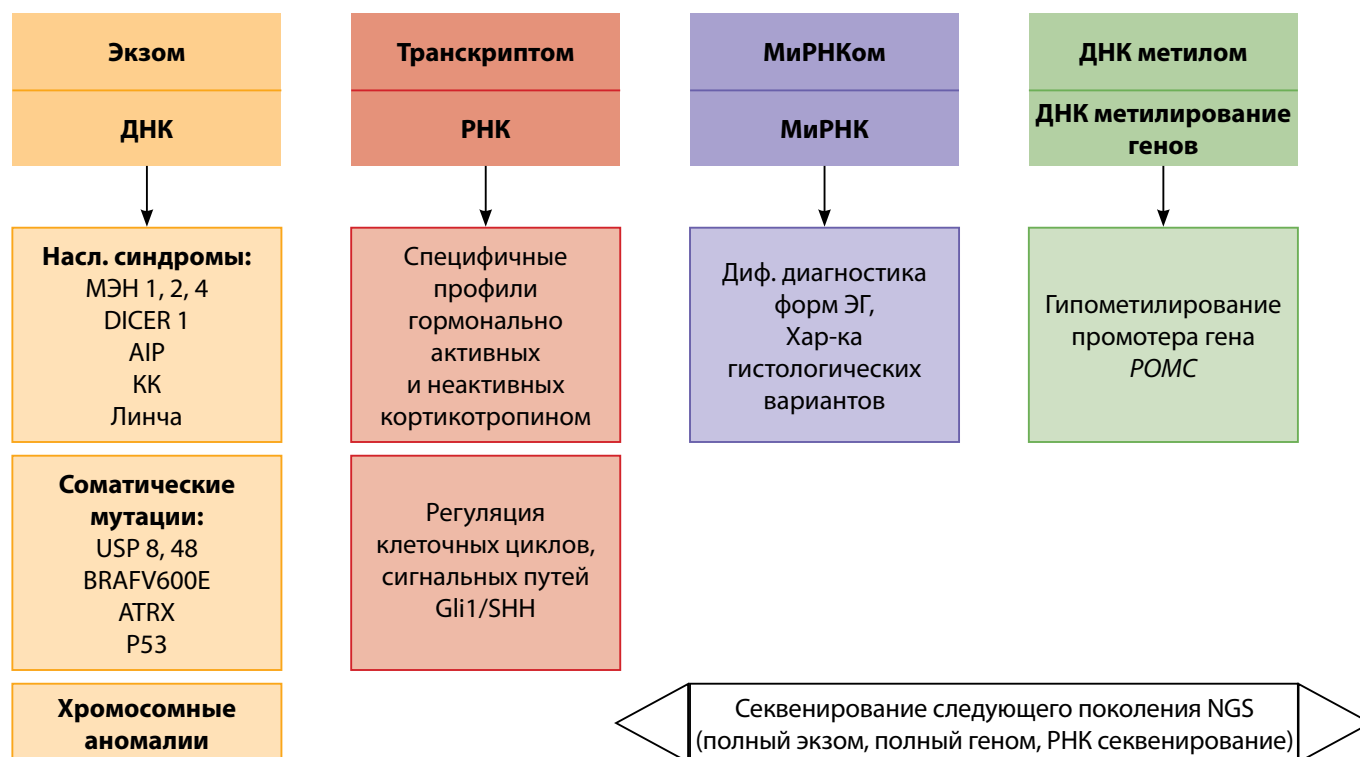


Рисунок 1. Мультиомиксные методы изучения кортикотропином.

Примечание: насл. синдромы — наследственные синдромы, KK — комплекс Карни, диф. диагностика — дифференциальная диагностика, ЭГ — эндогенный гиперкортицизм, хар-ка — характеристика. За основу данного рисунка взято изображение из статьи Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large scale molecular studies of pituitary neuroendocrine tumors: novel markers, mechanisms and translational perspectives. *Cancers*. 2021;13,1395. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13061395> [32] и переработано автором.

ПАНГЕНОМНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ КОРТИКОТРОПИНОМ

Ранее в исследованиях использовался моноомиксный подход, основанный на анализируемых клинических или патоморфологических критериях. Последние годы ученые предлагают применять так называемые мультиомиксные методы исследования, которые включают в себя исследование полного экзома и транскриптома. Все эти исследования выполняются при помощи секвенирования следующего поколения (NGS). Т.е. используются комбинации «омиксных» методов с учетом клинической картины, патоморфологических особенностей, характера течения заболеваний (индолентный или агрессивный), чувствительности к различным видам терапии. Мультиомиксный подход в изучении опухолей гипофиза в целом и кортикотропином в частности предполагает детальное понимание онкогенеза. Анализ полного экзома демонстрирует наличие наследственных или соматических драйверных мутаций, хромосомных аномалий. Транскриптом является частью генома, который транскрибируется на РНК с последующей регуляцией генов и синтеза их продуктов (набор белков). МиРНКом представлен гипер- или гипоекспрессией миРНК. Транскриптом и миРНКом отражает различные свойства опухолей, например происхождение или способность к прогрессии. ДНКметилом демонстрирует уровень гипер- или гипометилирования различных генов, характерных для определенных типов опухолей гипофиза [32].

В исследовании М. Neou [33] проводился совокупный анализ типа секреции опухолей гипофиза, иммунофенотипа, наличие ремиссии или персистенции заболевания, пол-

ного экзома и РНК последовательностей, а также эпигенетического профиля и ДНК метилирования. В данной работе на основании комплексного анализа генома опухолей гипофиза было введено такое понятие, как пангеномная классификация. В результате показано, что кортикотропиномы без мутаций в гене *USP8* обладали более агрессивным течением с преобладанием инвазивного роста в сфероидальный синус по сравнению опухолями, содержащими мутацию в гене *USP8*. Отличия в отношении инвазивного роста в кавернозный синус и уровня индекса метки Ki-67 в этих группах не обнаружены. Инвазивный рост кортикотропиномы без мутации в гене *USP8* ассоциировался со способностью этих опухолей к эпителиально-мезенхимальному транзиту (снижению степени дифференцировки). Среди кортикотропином с наличием мутации в гене *USP8* выявлен более высокий уровень экспрессии рецепторов соматостатина 5 подтипа по сравнению с опухолями без мутаций в этом гене, тем самым подтверждая потенциальную значимость *USP8* статуса в отношении чувствительности к пазиреотиду. При анализе структуры хромосом нарушения в виде потери или увеличения участков были более выражены в гормонально активных кортикотропиномах по сравнению с «немыми» новообразованиями. В данной работе хромосомные нарушения не ассоциировались ни с иммунофенотипом опухоли, ни с агрессивным течением. Профили миРНК и метилирование ДНК коррелировали с секреторными типами опухолей, и кортикотропиномы обладали своим уникальным набором экспрессии этих молекул. Кортикотропиномы продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем метилирования и хромосомными аномалиями. Такие характеристики транскриптома, как низкий уровень оксидативного фосфорилирования,

воспаления и эпителиально-мезенхимального транзита, значительно отличались между различными типами кортикотропином в зависимости от USP8 статуса. При изучении транскриптома в клинически гормонально неактивных кортикотропиномах были выявлены черты, характерные как для кортикотропином, так и гонадотропином. Эти свойства были подтверждены наличием коэкспрессии иммуногистохимических маркеров, которые выявляются как в гонадотропиномах, так и в кортикотропиномах (AKTГ, TP1T, GATA3). В исследовании Salomon M.P. [34] и соавт. были выявлены особенности в метиломе кортикотропином: определены участки гипометилирования промоторов гена *POMC*. В то же время проводилось сравнение уровней экспрессии *POMC* и метилирования промотора гена *POMC* среди кортикотропином с мутациями и без в гене *USP8*. В результате разница по указанным показателям в зависимости от USP8 статуса не обнаружена и сделан вывод о том, что ДНК метилирование промотора *POMC* и последующая его экспрессия и синтез АКГГ происходят независимо от указанного состояния. Совокупность современных молекулярных методов для изучения кортикотропином с учетом использования типов нуклеиновых кислот или РНК молекул, а также существующие дизайны исследований, представлены на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многочисленные результаты фундаментальных как моно-, так и мультиомиксных исследований кортикотропином представляют комплексный детальный анализ и позволяют определить новые, ранее не описанные молекулярные варианты опухолей, способствуют более глубокому пониманию биологических механизмов. Это потенциально приведет к усовершенствованию диагностики и лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Грант Минобрнауки, соглашение №075-15-2022-310 от 20.04.2022.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(2):457-465. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8145>
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2022;33(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- Naziat A, Karavitaki N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clinical Endocrinology*. 2013;78(6):966-968. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12072>
- Kasturi K, Fernandes L, Quezado M, et al. Cushing disease in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology Case Reports*. 2017;4:1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2017.02.001>
- Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, et al. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(9):3637-3646. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00082>
- Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al. Pituitary blastoma. *Acta Neuropathologica*. 2008;116:657-666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0388-9>
- Chong AS, Han H, Albrecht S, et al. DICER1 syndrome in a young adult with pituitary blastoma. *Acta Neuropathologica*. 2021;142(6):1071-1076. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02378-0>
- Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, et al. Germline AIP Mutations in Apparently Sporadic Pituitary Adenomas: Prevalence in a Prospective Single-Center Cohort of 443 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(4):E663-E670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2291>
- Hernández-Ramírez LC, Tatsi C, Lodish MB, et al. Corticotropinoma as a component of carney complex. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(7):918-925. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00231>
- Loughrey PB, Baker G, Herron B, et al. Invasive ACTH-producing pituitary gland neoplasm secondary to MSH2 mutation. *Cancer Genetics*. 2021;256-257:36-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2021.03.008>
- Bengtsson D, Joost P, Aravidis C, et al. Corticotroph pituitary carcinoma in a patient with lynch syndrome (LS) and pituitary tumors in a Nationwide LS cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(11):3928-3932. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01401>
- Theodoropoulou M, Reincke M, Fassnacht M, Komada M. Decoding the genetic basis of Cushing's disease: USP8 in the spotlight. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173: M73-M83. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0320>
- Wanichi IQ, Mariani BMP, Frassetto FP. Cushing's disease due to somatic USP8 mutations: a systematic review and metaanalysis. *Pituitary*. 2019;22(4):435-442. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00973-9>
- Faucz FR, Tirosh A, Tatsi C, et al. Somatic USP8 gene mutations are a common cause of pediatric Cushing disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(8):2836-2843. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00161>
- Cohen M, Persky R, Stegemann R, et al. Germline USP8 mutation associated with pediatric Cushing disease and other clinical features: a new syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(10):4676-4682. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00697>
- Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. *Pituitary*. 2022;25:689-692. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01253-9>
- Treppiedi D, Di Muro G, Marra G, et al. USP8 inhibitor RA-9 reduces ACTH release and cell growth in tumor corticotrophs. *Endocrine-Related Cancers*. 2021;28(8):573-582. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0093>
- Simon J, Theodoropoulou M. Genetics of Cushing's disease. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;e13148. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.13148>
- Sbiera S, Perez-Rivas LG, Taranets L, et al. Driver mutations in USP8 wild-type Cushing's disease. *Neuro Oncology*. 2019;21(10):1273-1283. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz109>
- Uzilov AV, Taik P, Cheesman KhC. USP8 and TP53 drivers are associated with CNV in a corticotroph adenoma cohort enriched for aggressive tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(3):826-842. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa853>
- Clynes D, Jelinska C, Xella B, et al. Suppression of the alternative lengthening of telomere pathway by the chromatin remodeling factor ATRX. *Nature Communication*. 2015;6:7538. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms8538>
- Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis genes. *Nature*. 2012;483(7391):589-593. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10910>

23. Fishbein L, Khare S, Wubbenhorst B, et al. Whole exome sequencing identifies somatic ATRX mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Nature Communications*. 2015;6:6140. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms7140>.
24. Job S, Draskovic I, Burnichon N, et al. Telomerase activation and ATRX mutations are independent risk factors for metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(2):760-770. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0139>
25. Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(2):600-609. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1113>.
26. Casar-Borota O, Botling J, Granberg D, et al. Serotonin, ATRX, and DAXX expression in pituitary adenomas: markers in the differential diagnosis of neuroendocrine tumors of the sellar region. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(9):1238-1246. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000908>
27. Casar-Borota O, Boldt HB, Engstrom BE, et al. Corticotroph aggressive pituitary tumors and carcinomas frequently harbor ATRX mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;20(20):1-12. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa749>
28. Vetrivel Sh, Zhang R, Engel M, et al. Circulating microRNA Expression in Cushing's Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.620012>
29. Малыгина А.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., и соавт. Экспрессии микрорнк в плазме крови, оттекающей от гипофиза, у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопированным синдромом // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 18-30. [Malygina AA, Belaya ZhE, Nikitin AG, et al. Differences in plasma mirna levels in inferior petrosal sinus samples of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):18-30. (In Russ)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12817>
30. Belaya Zh, Khandaeva P, Nonn L, et al. Circulating Plasma microRNA to Differentiate Cushing's Disease From Ectopic ACTH Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:331. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00331>
31. Garbicz F, Mehlich D, Rak B. Increased expression of the microRNA 106b~25 cluster and its host gene MCM7 in corticotroph pituitary adenomas is associated with tumor invasion and Crooke's cell morphology. *Pituitary*. 2017;20:450-463. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0805-y>
32. Peculis R, Niedra H, Rovite V. Large scale molecular studies of pituitary neuroendocrine tumors: novel markers, mechanisms and translational perspectives. *Cancers*. 2021;13: 1395. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13061395>
33. Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pangenomic classification of pituitary neuroendocrine tumors. *Cancer Cell*. 2020;37(1):123-134.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.11.002>
34. Salomon MP, Wang X, Marzese DM, et al. The epigenomic landscape of pituitary adenomas reveals specific alterations and differentiates among acromegaly, Cushing's disease and endocrine-inactive subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(17):4126-4136. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2206>

Рукопись получена: 01.03.2023. Одобрена к публикации: 02.11.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasya M. Lapshina, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; SPIN-код: 1582-5033; e-mail anastasya.lapshina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Лапшина А.М. Молекулярно-генетические аномалии в кортикотропных опухолях гипофиза: фундаментальные исследования и перспективы использования в клинической практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 23-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13273>

TO CITE THIS ARTICLE:

Lapshina AM. Molecular genetic abnormalities in ACTH-secreting pituitary tumors (corticotropinomas): fundamental research and prospects for use in clinical practice. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):23-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13273>

УНИФИКАЦИЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА. СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ



© В.С. Пронин^{1,2*}, М.Б. Анциферов^{1,2}, Т.М. Алексеева², Е.В. Пронин², А.М. Лапшина³, Л.С. Урусова³

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

²Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Поступательное совершенствование классификации с использованием современных аналитических методов является важнейшим инструментом для развития прецизионного и персонализированного подходов к лечению аденом гипофиза. В последние годы эндокринологи стали свидетелями эволюционных изменений, произошедших в гистопатологической идентификации новообразований гипофиза, открывающих новые возможности для изучения туморогенеза и прогнозирования биологического поведения.

В работе рассмотрены исторические аспекты поэтапного совершенствования классификации аденом гипофиза, а также новая международная классификация ВОЗ (2022 г.), согласно которой аденомы гипофиза включены в список нейроэндокринных образований (ГипНЭО), чтобы отразить биологическую агрессивность некоторых неметастатических гипофизарных аденом. Представлены клинические характеристики аденом гипофиза, а также перечень гистологических подтипов агрессивных нейроэндокринных опухолей гипофиза, отличающихся высоким потенциалом инвазивного роста, повышенным риском рецидивирования и негативным клиническим прогнозом.

Обсуждается целесообразность смены дефиниции «аденома гипофиза» на «нейроэндокринную опухоль гипофиза». Подчеркивается, что внедрение в отечественную клиническую практику унифицированного клинико-лабораторного и морфологического протокола поможет обеспечить сопоставимые сравнительные наблюдения по прогнозу заболевания и эффективности вторичной терапии, а также способствовать адекватной курации потенциально агрессивных ГипНЭО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза; нейроэндокринные опухоли гипофиза; ГипНЭО; факторы транскрипции; классификация гипофизарных нейроэндокринных опухолей ВОЗ.

UNIFICATION OF PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PITUITARY GLAND. CONTROVERSIAL ISSUES OF THE NEW CLASSIFICATION

© Vyacheslav S. Pronin^{1,2*}, Mikhail B. Antsiferov^{1,2}, Tatiana M. Alekseeva², Evgeny V. Pronin², Anastasiya M. Lapshina³, Liliya S. Urusova³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Endocrinological Dispensary of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The progressive improvement of the classification using modern analytical methods is an essential tool for the development of precise and personalized approaches to the treatment of pituitary adenomas. In recent years, endocrinologists have witnessed evolutionary changes that have occurred in the histopathological identification of pituitary neoplasms, revealing new possibilities for studying tumorigenesis and predicting biological behavior.

The paper considers the historical aspects of the gradual improvement of the classification of pituitary adenomas, as well as the new international 2022 WHO classification, according to which pituitary adenomas are included in the list of neuroendocrine tumors (PitNETs) to reflect the biological aggressiveness of some non-metastatic pituitary adenomas. The characteristics of pituitary adenoma are presented, as well as a list of histological subtypes of aggressive neuroendocrine tumors of the pituitary gland, marked by the main potentials for invasive growth, an increased risk of recurrence and a negative clinical prognosis.

The expediency of changing the definition of «pituitary adenoma» to «neuroendocrine tumor» is discussed. It is emphasized that the introduction of a unified clinical, laboratory and morphological protocol into national clinical practice will help provide comparable comparative studies on the prognosis of the disease and the effectiveness of secondary therapy and also contribute to adequate management of potentially aggressive PitNETs.

KEYWORDS: pituitary adenoma; pituitary neuroendocrine tumors; PitNET; transcription factors; WHO classification of pituitary neuroendocrine tumors.



ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли гипофиза (ГипНЭО), ранее именуемые как аденомы гипофиза, являются распространенными гетерогенными морфофункциональными образованиями с различным биологическим поведением, обусловленным гистологическим и иммунофенотипическим строением, спецификой гормональной секреции и степенью пролиферативной активности. Множественный характер морфотипов, даже в рамках одной клеточной линии, является ведущим признаком нейроэндокринных опухолей и предполагает необходимость выделения специфических предикторов для каждого гистологического подтипа и разработки персонализированного подхода к лечению [1].

Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, распространенность опухолей гипофиза, по данным различных международных регистров, является достаточно высокой и составляет 760–1160 случаев на 1 млн жителей, тогда как заболеваемость колеблется от 39 до 82 сл./млн жителей. Средняя длительность додиагностического периода составляет около 5 лет (у 24% больных — более 10 лет). Выявляемость новообразований гипофиза за последние годы существенно увеличилась, чему способствовало широкое использование технологий нейровизуализации головного мозга и совершенствование методов гормонального анализа. По данным аутопсии и спорадического радиологического обследования, патологические образования гипофиза выявляются в 22,5–27% случаев от всех интракраниальных неоплазм, несколько уступая в численности глиомам и менингиомам. 85% из них приходится на гипофизарные аденомы. К другим sellarным образованиям относятся: краниофарингиомы (3,2%), менингиомы (0,94%), а также редко встречающиеся злокачественные опухоли и метастазы (1,2%). Среди неопухолевых процессов наблюдаются кисты кармана Ратке (2,7%), гиперплазия, абсцессы, гипофизиты (7,3%) [2–4].

Большинство аденом обнаруживаются случайно, имеют бессимптомное течение и остаются стабильными по размеру в течение длительного периода наблюдения. Такие опухоли именуются инциденталомы и составляют 12–31% от всех аденом гипофиза. Клинически манифестная опухоль наблюдается примерно у 1 из 1100 жителей и нередко проявляется характерным эндокринным симптомокомплексом и масс-эффектом, приводящим к интраселлярной и интракраниальной компрессии [5–7].

Вследствие запоздалой диагностики у 47,8% пациентов при постановке диагноза уже выявляются макроаденомы гипофиза и высокая коморбидность, что изначально ухудшает лечебный прогноз [7–9]. Спектр клинических проявлений колеблется от асимптоматических проявлений до жизнеугрожающего симптомокомплекса и включает зрительные нарушения, неврологический дефицит, гормональную дисфункцию и гипофизарную недостаточность. По данным M. Fleseriu и соавт., у 37–85% больных с макроаденомами гипофиза ко времени диагноза уже присутствуют признаки парциального гипопитуитаризма, как правило, проявляющиеся дефицитом соматотропной и гонадотропной функции. Риск прогрессирующего роста опухоли выше у больных с макроаденомами, чем с микроаденомами, и составляет 26,3% против 3,2% случаев соответственно [10].

Аденомы гипофиза образуются вследствие многоступенчатых и мультикаузальных процессов, в которых задействованы наследственная предрасположенность, специфические соматические мутации и эндокринные факторы. Важное перmissive значение придается непосредственному микроокружению опухоли, состоящему из неопухолевых клеток, кровеносных сосудов, внеклеточного матрикса, ферментов и цитокинов. Взаимодействие между опухолевыми клетками и компонентами микроокружения способно модулировать ангиогенез, клеточную пролиферацию и инвазивный рост и объясняет гетерогенный характер биологического поведения аденом гипофиза [8, 11].

Новообразования гипофиза классифицируют в зависимости от размера, локализации, секреторной функции, типа клеток и неопластического поведения. Диагностическими характеристиками опухоли гипофиза являются ее размеры, направление экстраселлярного роста и степень инвазии. Согласно наибольшему диаметру, выделяют микроаденомы (<10 мм), макроаденомы (≥10 мм) и гигантские аденомы (≥40 мм). По данным МРТ, микроаденомы гипофиза в общей популяции выявляются в 10–38%, макроаденомы — в 0,16–0,3% случаев. МРТ с контрастным усилением является «золотым» стандартом лучевой диагностики и имеет преимущество перед КТ при выявлении образований межоточно-гипофизарной области. Чувствительность МРТ при визуализации микроаденом составляет 82,6% по сравнению 42,1% при использовании КТ [6].

Инвазию кавернозного и клиновидного синусов (0–4-й степени) оценивают с использованием классификации E. Knosp и J. Hardy [8]. Большинство аденом являются относительно доброкачественными образованиями с малым объемом и медленным интраселлярным развитием. Их можно радикально удалить или стойко контролировать с помощью традиционных методов лечения [10, 11]. Что же касается макро- и гигантских аденом, то они, как правило, имеют инвазивный характер и проявляются угрожающими неврологическими и сосудистыми осложнениями внутричерепной компрессии. Масс-эффект характеризуется парциальным гипопитуитаризмом, постоянной головной болью, головокружением и зрительными нарушениями, что обусловлено анатомическим расположением гипофиза вблизи критически важных нервных и сосудистых структур головного мозга. Поэтому при больших размерах аденомы и ее экстраселлярном распространении больному, как правило, требуется оперативная коррекция для устранения или профилактики компрессионного синдрома. Однако, в связи с запоздалой диагностикой, примерно в 50% случаев не удается достичь послеоперационной ремиссии, что требует дополнительного лечения [2, 9, 12, 13].

Гормонально активные аденомы гипофиза оказывают длительное разноплановое эндокринное воздействие на организм, приводящее к высокой коморбидности и сокращению качества и продолжительности жизни. Диапазон клинических признаков колеблется от незначимых симптомов до тяжелых метаболических нарушений. По данным разных национальных когорт, среди клинически активных гипофизарных опухолей 32–66% секретируют пролактин (ПРЛ), около 10–16% — гормон роста (ГР), примерно 2–6% — адренокортикотропный гормон (АКТГ) и менее 1% — ТТГ. Функционально неак-

тивные опухоли представлены в 36–54% случаев [1, 14]. Большинство аденом имеет спорадический характер, и только незначительная их часть является проявлением врожденных генетических нарушений, включая синдромы МЭН 1 и 4 типов, комплекс Карни, синдром МакКьюна-Олбрайта, семейную изолированную гипофизарную аденому, X-сцепленный акрогигантизм [15–18].

Несмотря на доброкачественный морфологический статус аденомы, «не причиняющий проблем для здоровья пациента», примерно у 31–35% больных наблюдаются «клинически агрессивные» гистотипы, характеризующиеся активным инвазивным ростом в окружающие анатомические структуры, рецидивирующим послеоперационным течением и высоким риском малигнизации. Данные аденомы отличаются рефрактерностью к лекарственной и лучевой терапии и требуют повторного использования радикальных методов лечения, нередко с исходом в гипофизарную и вазоцеребральную недостаточность, что негативно влияет на качество жизни и срок дожития [12, 19, 20].

Следует подчеркнуть, что «агрессивные» варианты аденом, исходящие из различных трофных клеток аденогипофиза, занимают клинически тревожную нишу между типичными аденомами и карциномами и являются наиболее проблемными образованиями, не укладывающимися в классическую дефиницию аденом (доброкачественные эпителиальные опухоли), имеющих «безоблачный» лечебный прогноз. Именно из этих клинически агрессивных гистологических подтипов в последующем могут образоваться гипофизарные карциномы с системным метастазированием и быстрым фатальным исходом. Поэтому, с учетом наличия множественных патоморфологических вариантов гипофизарных неоплазий с возможностью непредсказуемого биологического поведения и высоким риском малигнизации, в последней классификации ВОЗ гипофизарные аденомы были переименованы в гипофизарные нейроэндокринные опухоли (ГипНЭО), чтобы подчеркнуть практическую важность скорейшей диагностики заболевания, дифференцированного подхода к лечению и пожизненного динамического контроля.

Что касается гипофизарных карцином, то они встречаются в 0,1–0,5% случаев, образуются из любых типов клеток (чаще из кортикотропных или пролактотропных) и могут иметь различную функциональную активность. Ускоренный рост опухолевой массы способствует интраселлярной и интракраниальной компрессии, избыточной гормональной секреции, цереброспинальному и системному метастазированию. Характерной чертой является продолженный резидуальный рост и рецидивирование, несмотря на активное мультимодальное лечение. При этом отсутствие или наличие метастазов является, к сожалению, единственным отличительным свойством между «агрессивными» аденомами и гипофизарными карциномами, что требует особого внимания к аденомам с необычным клиническим течением [21, 22].

ХРОНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ КЛАССИФИКАЦИЙ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Международные классификации неоплазий гипофиза представляют собой динамично меняющуюся область совокупных знаний, отражающую достижения

в клеточной биологии и более глубокое понимание патогенетических механизмов туморогенеза. Многообразие существующих ультраструктурных гистологических вариантов аденом гипофиза, даже в пределах одного клинико-лабораторного симптомокомплекса, усложняет постановку клинического диагноза и затрудняет выработку адекватной лечебной концепции. Поэтому на примере поступательного совершенствования классификации аденом (опухолей) гипофиза можно проследить положительную динамику аналитических методов диагностического поиска и все возрастающую роль квалифицированного патоморфологического диагноза в стратификации и клиническом прогнозировании новообразований хиазмально-селлярной области. В итоге это является важнейшим инструментом для реализации прецизионного и персонализированного подходов к лечению нейроэндокринных нарушений.

Со времени первых клинических описаний международная классификация аденом гипофиза претерпела 5 редакций, каждая из которых отражала текущий уровень знаний и новые возможности морфофункционального анализа, что в итоге сформировало ее диагностическую и прогностическую направленность. Первая «тинкториальная» классификация аденом гипофиза была создана в конце XIX века и построена на особенностях окрашивания опухолевых клеток специфическими гистологическими красителями (гематоксилином и эозином), предложенными немецким патологом Карлом Бенде. Исходя из тинкториальных характеристик цитоплазмы клеток после окрашивания Шонеман в 1892 г. предложил разделить образования гипофиза на хромофильные [ацидофильные (эозинофильные) и базофильные] и хромофобные типы. Далее было установлено, что ацидофильные (эозинофильные) опухоли способны секретировать ГР или ПРЛ, базофильные — АКТГ, ТТГ, ЛГ и ФСГ, тогда как наиболее часто встречающиеся хромофобные аденомы были полностью лишены гормональной активности. Термин «аденома гипофиза» для обозначения доброкачественных новообразований был впервые предложен Г. Кушингом в 1912 г. [23, 24].

Таким образом, первая диагностическая концепция строилась на выделении определенного клинического симптомокомплекса, априори указывающего на присутствие соответствующей по диагностическому окрашиванию аденомы. Классической иллюстрацией является высказывание И.А. Бейлина (1938 г.), отметившего, «что акромегалия есть именно та болезнь, когда при жизни и при одном внешнем осмотре можно поставить не только топический, но и гистологический диагноз» [25].

«Тинкториальная» классификация аденом гипофиза с различными дополнениями просуществовала практически до 1980-х гг. За этот период накопились факты, указывающие на неполное соответствие между морфологическими и клиническими данными. Был выделен ряд характеристик, отличающих некоторые типы аденом от обычных доброкачественных опухолей, включая склонность к кровоизлияниям и некрозу, частую инвазию в близлежащие структуры, рефрактерность к лечению и риск метастазирования. Обнаружено, что не все ацидофильные опухоли продуцируют ГР и не все ГР-продуцирующие опухоли состоят из ацидофильных клеток. Дополнительно было обращено внимание на разную

интенсивность окрашивания, коррелирующую с нюансами клинического течения. Некоторые базофильные опухоли проявлялись клинически не болезнью Кушинга, а акромегалией. Более того, оказалось, что примерно в 50% случаев хромофобные опухоли являются гормонально активными, секретируя в различных вариациях тропные гормоны. Поэтому, с позиции новых знаний, «тинкториальная» классификация оказалась слишком упрощенной, не отражающей существующего морфофункционального многообразия гипофизарных неоплазий.

Внедрение в клиническую практику иммуноэлектронной микроскопии позволило глубже понять некоторые аспекты цитопатологии гипофиза и обеспечить более точную морфологическую диагностику заболевания с выделением смешанных и гормонально неактивных опухолей. Полученные данные послужили основой для разработки 2-й, «ультраструктурной» классификации, дополнительно разделяющей аденомы гипофиза на отдельные внутригрупповые гистологические подтипы, коррелирующие с цитоархитектоникой аденоматозных клеток и эндокринной активностью. Среди гипофизарных аденом были выделены аденомы с большим количеством плотно расположенных секреторных гранул (так называемые плотногранулированные опухоли), аденомы с меньшим количеством и редко расположенными секреторными гранулами (редкогранулированные опухоли), бицеллюлярные аденомы, а также низкодифференцированные гистотипы, которые, несмотря на схожую гормональную направленность, различались клиническим поведением, выраженностью инвазивного роста и чувствительностью к аналогам соматостатина 1-й генерации (AC1) [26–28].

Выявленная неоднозначность клинических и морфологических проявлений аденом гипофиза, а также появление новых гистологических подтипов, часть из которых отличалась агрессивным поведением и рефрактерностью к фармакотерапии, требовали дополнительной систематизации. 3-я морфологическая классификация аденом гипофиза ВОЗ от 2004 г., которую условно можно обозначить как «гистопатологическая», была основана на комбинации гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и клинических данных. Предлагалось стратифицировать аденомы путем комбинации двух главных гистопатологических признаков: присутствия в опухолевых клетках гормональной активности (с использованием иммуногистохимического окрашивания) и определения ультраструктурных биологических маркеров с оценкой рецепторного и пролиферативного фенотипов опухолевой ткани. Аденома гипофиза рассматривалась как клональная неопластическая пролиферация гормон-продуцирующих клеток передней доли гипофиза. Все аденомы были подразделены на 3 категории (типичная аденома, атипичная аденома и гипофизарная карцинома). Типичные гормонально активные аденомы были разделены на несколько подтипов: АКТГ-, ГР-, ПРЛ-, ТТГ- и ЛГ/ФСГ-секретирующие аденомы. Дефиниция «атипичной» аденомы характеризовалась агрессивным течением, повышенным количеством митозов, высоким пролиферативным индексом Ki-67 (>3%) и наличием позитивной иммунореактивности белка p53. Гипофизарную карциному отличал ускоренный клеточный рост (индекс Ki-67 >10%) и наличие цереброспинальных и/или системных метастазов [29, 30].

Это была первая попытка идентифицировать гипофизарные опухоли, отличающиеся от доброкачественных аденом экстенсивным ростом и потенциально злокачественной трансформацией. Было отмечено, что «атипичные» аденомы, выявляемые в 2,7–15% случаев, имеют сходные морфологические и гистологические черты с гипофизарными карциномами, характеризующимися ускоренным ростом, отдаленным метастазированием и быстрым летальным исходом [23, 31].

В 2017 г. была опубликована 4-я, «гистогенетическая», редакция классификации ВОЗ эндокринных опухолей, в которой формальное разделение моноклональных аденом аденогипофиза по гормональному признаку было дополнено стратификацией по эмбриональному происхождению. Как известно, формирование гипофиза происходит на 5–13 неделях внутриутробного развития. Передняя доля гипофиза развивается из оральной эктодермы путем эпителиального выпячивания дорсальной стенки ротовой бухты в виде пальцевидного выроста (кармана Ратке), направляющегося к основанию головного мозга, в области 3-го желудочка, где встречается с будущей задней долей гипофиза, которая развивается из отростка воронки промежуточного мозга. Дальнейшая дифференцировка стволовых клеток кармана Ратке и формирование рецепторного аппарата питуицитов в процессе эмбрионального и постнатального развития зависит от модулирующего воздействия факторов транскрипции (ФТ), обеспечивающих различные направления типовой и видовой специализации секреторных клеток из общего источника. [Среди первичных ФТ выделяют: PIT1 (pituitary-specific POU-class homeodomain transcription factor 1), TPIT (T-box family member TBX19) и SF1 (steroidogenic factor 1)] [20].

В итоге эмбрионального развития из общего пула клеток аденогипофиза образовалось несколько дифференцированных линий (семейств), стратифицированных по ведущему фактору транскрипции. Так, к PIT1-зависимому семейству принадлежат лактотрофы, соматотрофы и тиреотрофы. При этом ФТ PIT1 функционально связан с вторичными ФТ: ERα (estrogen receptor α) и GATA2 (member of GATA family of zinc-finger transcriptional regulatory proteins), необходимыми для дальнейшей дифференцировки лактотрофов и тиреотрофов. ФТ TPIT обеспечивает транскрипцию проопиомеланокортиновой линии в дифференцированные кортикотрофы. Стероидогенный фактор (SF1) через GATA2 регулирует дифференцировку гонадотрофов [32, 33] (рис. 1, табл. 1).

Как следует из рис. 1, самым множественным является PIT1-зависимое семейство, объединяющее клетки с незавершенной (стволовые соматотрофы, маммосоматотрофы) и завершенной (соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы) терминальной дифференцировкой. В новом варианте были закреплены ультраструктурные и иммуногистохимические особенности клеток сходной гормональной направленности, позволяющие проводить более тонкую дифференциальную диагностику между гистологическими подтипами, имеющими различное клиническое течение [35].

В таблице 1 представлены клеточные линии аденогипофиза, первичные и вторичные факторы транскрипции, обеспечивающие направленную видовую дифференцировку и поддержание клеточной специализации, а также конечные виды специализированных клеток с завершенной терминальной дифференцировкой.

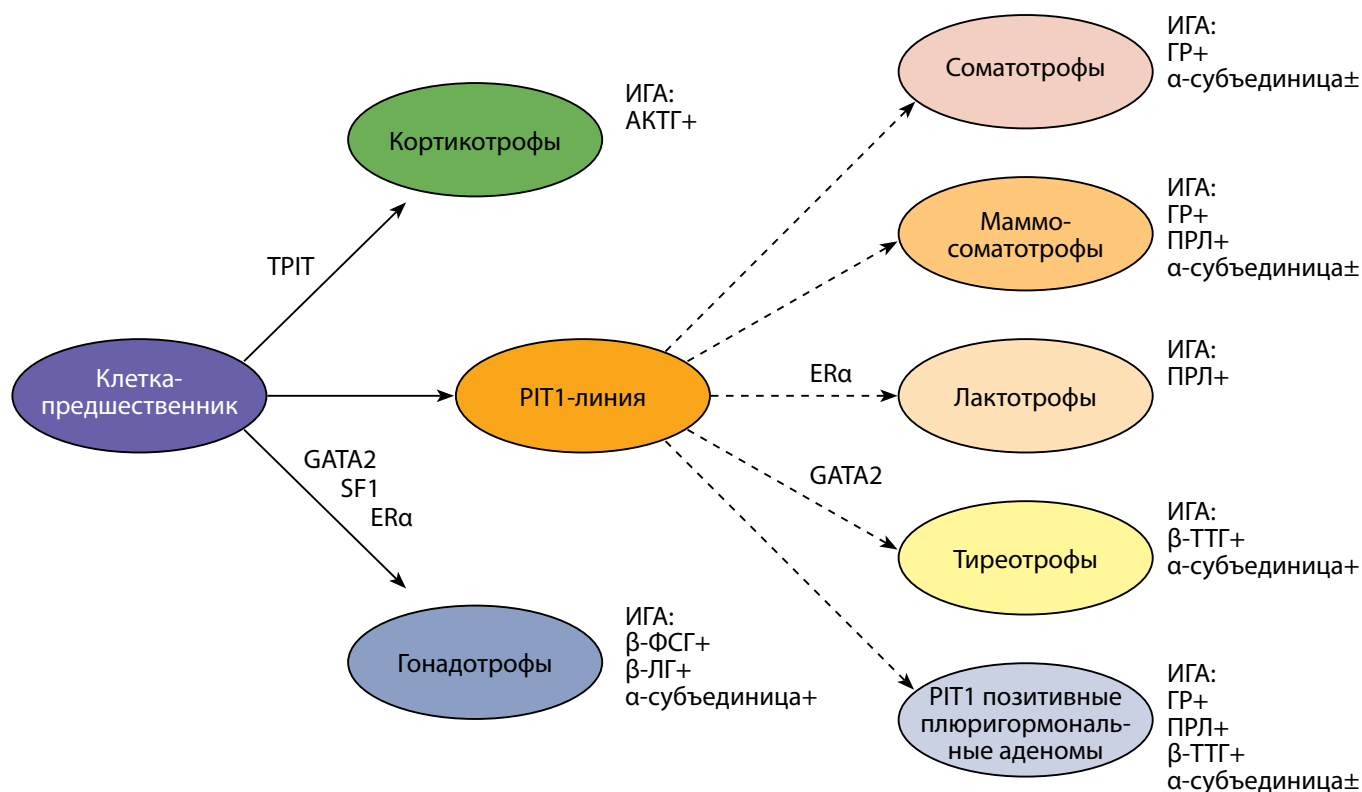


Рисунок 1. Схема видовой дифференцировки клеток аденогипофиза.

Таблица 1. Аденогипофизарные клеточные линии

Клеточные линии	Ведущие факторы транскрипции и другие кофакторы	Аденогипофизарные клетки
Ацидофильная линия	PIT1	Соматотрофы
	PIT1, ERα	Лактотрофы
	PIT1, GATA2	Тиреотрофы
Кортикотрофная линия	TRIT	Кортикотрофы
Гонадотрофная линия	SF1, GATA2, ERα	Гонадотрофы

Таким образом, принципиальным отличием новой редакции была первичная стратификация аденом гипофиза согласно принадлежности к определенной аденогипофизарной клеточной линии с последующим определением гистологических вариантов с учетом гормонального контента и наличия специфических гистологических и иммуногистохимических признаков. При этом в качестве ведущего инструмента стал использоваться иммуногистохимический анализ (ИГА).

В классификации ВОЗ от 2017 г. впервые было указано, что сам гистотип (или подтип) аденомы может иметь прогностическое значение, поскольку обладает своеобразным сценарием биологического поведения, требующим учета при лечебной коррекции. Термин «атипичная» аденома был отменен из-за отсутствия доказательных предикторов ее агрессивной принадлежности. Вместо этого было предложено разделять аденомы гипофиза на аденомы «низкого» и «высокого» злокачественного риска, основываясь на их пролиферативной активности. Так были выделены морфотипы аденом высокого злокачественного риска, априори имеющие агрессивное течение: редкогранулированная соматотрофная аденома, лактотрофная аденома у мужчин, аденома из Круксовских клеток, «молчащая» кортикотрофная опухоль и плюри-

гормональная PIT1-позитивная аденома. Эти гистологические типы (подтипы) аденом отличаются ускоренным ростом, тенденцией к рецидивированию и прогрессированию, а также резистентностью к медикаментозному и/или радиологическому лечению [1, 35–37].

Следует отметить, что выявление ФТ с помощью ИГА значительно расширяло диагностические возможности морфологического анализа, но не исключало необходимости определения особенностей гормональной экспрессии, имеющей решающее значение для суждения о секреторной активности опухоли. Дополнительное типирование с использованием данных электронной микроскопии было исключено из последних рекомендаций, поскольку данная методика редко используется в рутинной практике. Вместо этого была рекомендована оценка маркеров клеточной пролиферации, инвазии и гистологических подтипов, необходимых для выявления опухолей с агрессивным потенциалом. Нуль-клеточные аденомы были более четко определены как опухоли, в которых не наблюдалось какой-либо дифференциации по типу клеток, а также иммуноэкспрессии гормонов и факторов транскрипции. Что касается диагностических критериев карциномы гипофиза, то они остались неизменными и формулируются как опухоли из клеток

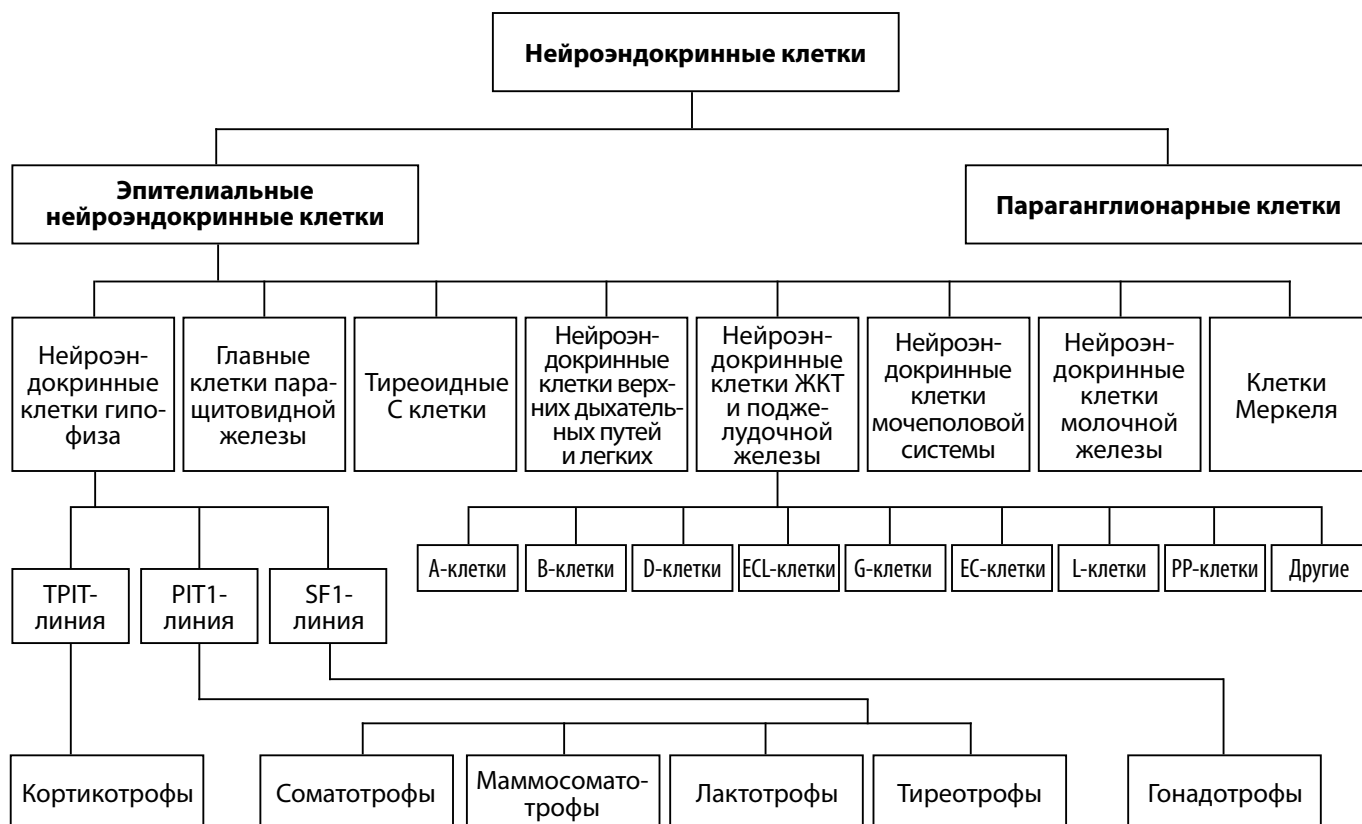


Рисунок 2. Нейроэндокринные клетки и органы, входящие в APUD-систему [41].

аденогипофиза, способные к краниоспинальному или системному метастазированию [38, 39].

Одним из знаковых событий последних лет стало включение аденом гипофиза в список нейроэндокринных неоплазий. В 5-й классификации эндокринных опухолей и опухолей центральной нервной системы ВОЗ от 2022 г., которую условно можно обозначить как «онкологическая», была завершена работа по биологической идентификации гистологических подтипов аденом гипофиза с внесением их в список нейроэндокринных опухолей в качестве отдельного семейства «ГипНЭО». Одновременно в данной редакции была пересмотрена и изменена номенклатура нейроэндокринных опухолей всех локализаций тела с созданием объединенной классификации и утверждением стандартного протокола верификации морфологического диагноза [40, 41] (рис. 2).

Новая редакция классификации ВОЗ от 2022 г. была принята согласно предложению экспертов Европейского клуба гипофизарной патологии [European Pituitary Pathology Group (EPPG)] и принципиально изменила патоморфологический статус аденомы гипофиза, закрепив новую диагностическую дефиницию — «нейроэндокринная опухоль гипофиза» (ГипНЭО). Основанием для этого решения стали, во-первых, эмбриональная принадлежность аденогипофизарных клеток к нейроэндокринному семейству, во-вторых, высокий риск малигнизации, метаболических и системных нарушений, компрессионного и/или инвазивного воздействия аденом гипофиза на окружающие ткани и, в-третьих, рефрактерность к медикаментозной терапии, не препятствующей продолженному росту новообразования.

«Онкологическая» классификация четко отличает опухоли передней доли (аденогипофизарные) от опухолей задней доли (нейрогипофизарные) и гипоталамуса.

Основные типы и подтипы ГипНЭО, определяемые линиями PIT1, TRP и SF1, имеют четкие морфологические, молекулярные и клинические различия. В отличие от классификации 2017 г., версия ВОЗ от 2022 г. обновила некоторые диагностические концепции:

- 1) маммосоматотрофные, ацидофильные опухоли стволовых клеток и смешанные соматотрофные и лактотрофные опухоли теперь представляют собой самостоятельные образования линии PIT1;
- 2) PIT1-положительная плюригормональная опухоль подразделена на незрелую (ранее именовалась «молчащая» опухоль 3-го подтипа) и зрелую плюригормональную опухоли PIT1-линии;
- 3) «Нуль-клеточная опухоль» является диагнозом исключения и зарезервирована для ГипНЭО без признаков дифференцировки аденогипофизарной линии. Вместо предыдущего термина «карцинома гипофиза» предложен термин «метастатическая гипофизарная нейроэндокринная опухоль» («метастатический ГипНЭО»). Онкологический код Международной классификации болезней был пересмотрен с «0» для доброкачественных опухолей на «3» для первичных злокачественных опухолей, а также для нейроэндокринных опухолей других органов [13, 42] (табл. 2).

Предлагаемая в новой классификации смена дефиниций «опухоль» вместо «аденома» отражает широкий спектр клинического поведения новообразований гипофиза от вялотекущего присутствия до выраженных метаболических и компрессионных поражений, характеризуя, таким образом, агрессивный характер течения заболевания без однозначных патогистологических признаков злокачественности. Термин «опухоль» является более общим понятием, объединяющим доброкачественные и злокачественные неоплазии, тогда как дефиниция

Таблица 2. Классификация гипофизарных нейроэндокринных опухолей ГипНЭО ВОЗ от 2022 г. [42]

ГипНЭО	Факторы транскрипции	Гормоны	Низкомолекулярный цитокератин (CAM5.2)	Подтипы
PIT1-линия ГипНЭО				
Соматотрофные опухоли	PIT1	ГР, α-субъединица (с/е)	перинуклеарная локация	плотногогранулированная соматотрофная опухоль
	PIT1	ГР	фиброзные тельца (>70%)	редкогранулированная соматотрофная опухоль
Лактотрофные опухоли	PIT1, ERα	ПРЛ (парануклеарно)	слабая или негативная экспрессия	редкогранулированная соматотрофная опухоль
	PIT1, ERα	ПРЛ (диффузное цитоплазматическое)	слабая или негативная экспрессия	плотногогранулированная лактотрофная опухоль
Маммосоматотрофная опухоль	PIT1, ERα	ГР (предоминирует), ПРЛ, α-субъединица	перинуклеарная экспрессия	
Тиреотрофная опухоль	PIT1, GATA3	α-с/е, β-ТТГ	слабая или негативная экспрессия	
Зрелая плюригормональная опухоль PIT1-линии	PIT1, ERα, GATA3	ГР (предоминирует), ПРЛ, α-с/е, β-ТТГ	перинуклеарная локация	
Незрелая опухоль PIT1-линии	PIT1, ERα, GATA3	фокальная/вариабельная экспрессия гормонов PIT1-линии (ГР, ПРЛ, β-ТТГ, α-с/е)	фокальная/вариабельная экспрессия	
Ацидофильная опухоль из стволовых клеток	PIT1, ERα,	ПРЛ (предоминирует), ГР (фокальная/вариабельная)		
Смешанная соматотрофная и лактотрофная опухоль	PIT1, ERα	соматотрофный компонент (ГР±α-с/е)	в зависимости от типа/подтипа опухолей	комбинация любых соматотрофных и лактотрофных подтипов
		лактотрофный компонент: ПРЛ (диффузное или парануклеарное распределение в зависимости от подтипа)		
TRIT-линия ГипНЭО				
Кортикотрофные опухоли	TRIT	АКТГ	выраженная экспрессия	плотногогранулированная кортикотрофная опухоль
			вариабельная экспрессия	редкогранулированная кортикотрофная опухоль
			кольцеобразное цитоплазматическое перинуклеарное	опухоль из Круковских клеток
SF1-линия ГипНЭО				
Гонадотрофная опухоль	SF1, ERα, GATA3	α-с/е, β-ФСГ, β-ЛГ, или негативная	вариабельная или негативная экспрессия	
ГипНЭО с неуточненной линейной дифференцировкой				
Плюригормональная опухоль	множественные комбинации	множественные комбинации	вариабельная экспрессия	
Нуль-клеточная опухоль	нет	нет	вариабельная экспрессия	

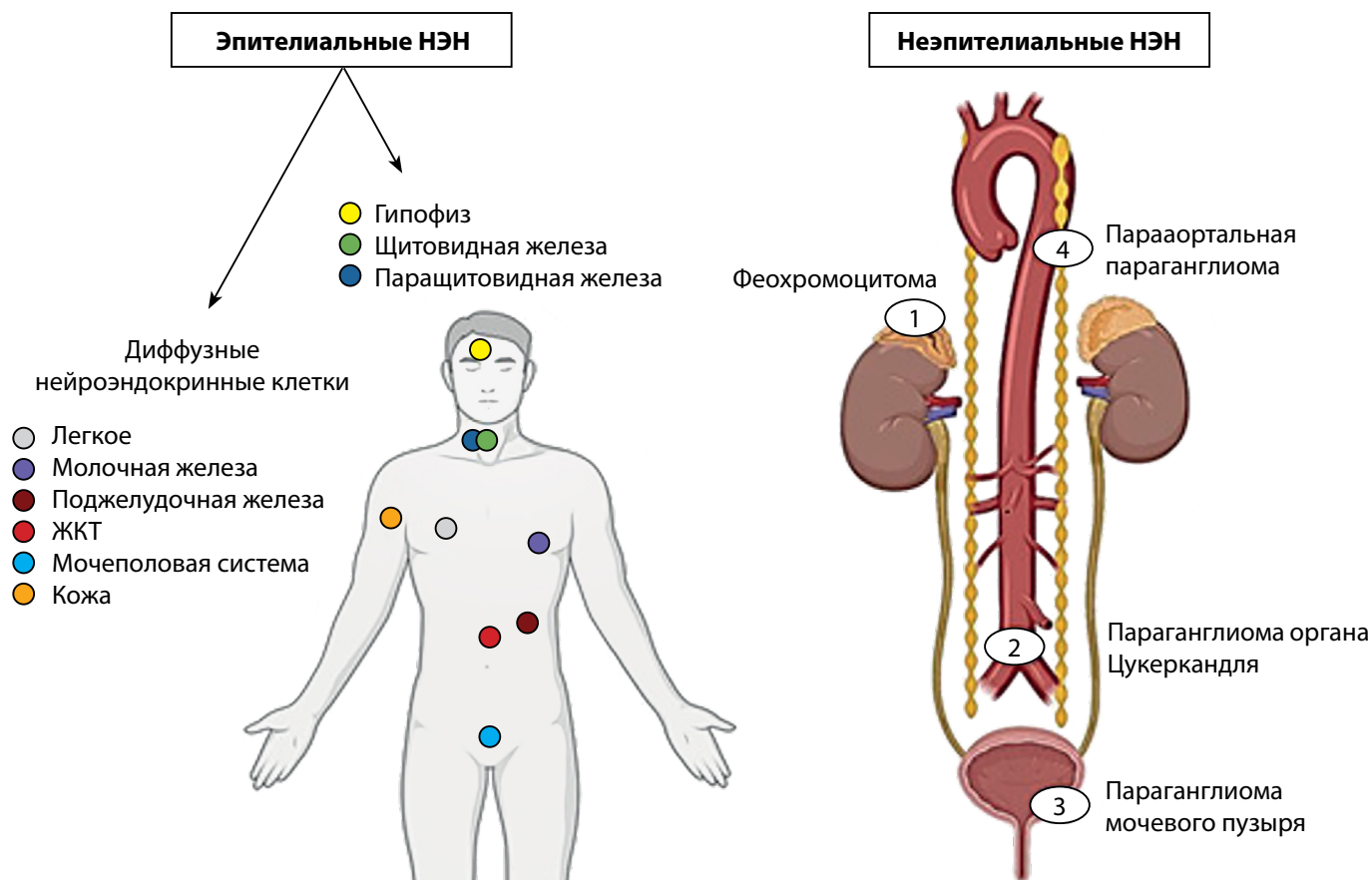


Рисунок 3. APUD-система. Расположение эпителиальных и неэпителиальных нейроэндокринных клеток [45].

«аденома» относится к сугубо доброкачественному новообразованию эпителиального происхождения. Предлагаемая группой экспертов ВОЗ смена терминов обозначала констатацию непредсказуемости и потенциальной злокачественности некоторых аденом гипофиза. Исходя из принадлежности клеток гипофиза к нейроэндокринному семейству, было рекомендовано использовать термин «ГипНЭО», отражающий гетерогенность гистологических подтипов гипофизарных опухолей и возможность различных клинических сценариев [43].

Данная терминология идентифицирует новообразование гипофиза на основании молекулярно-биологических особенностей гипофизарных клеток как представителей диффузной нейроэндокринной системы (или APUD-системы), клетки которой обладают способностью поглощать аминокислоты-предшественницы и производить из них активные амины и/или низкомолекулярные пептиды с помощью реакции декарбоксилирования (**A**mine **P**recursor **U**ptake and **D**ecarboxylation) [44]. В настоящее время выделяют два подсемейства нейроэндокринных клеток: А — эпителиальные нейроэндокринные клетки, происходящие главным образом из эмбриональной энтодермы, и Б — неэпителиальные нейроэндокринные клетки (параганглии), происходящие из эмбриональной нейроэктодермы. Пул эпителиальных нейроэндокринных клеток объединяет аденогипофизарные клетки, главные клетки парашитовидной железы, парафолликулярные С-клетки щитовидной железы, островковые клетки поджелудочной железы и клетки так называемой рассеянной нейроэндокринной системы, которые населяют слизистую оболочку дыхательного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов [45, 46] (рис. 3).

Согласно новой классификации, клетки аденогипофиза представляют собой отдельное семейство нейроэндокринных клеток, принадлежность которых к APUD-системе проявляется в способности экспрессировать ряд характерных белков, включая молекулы адгезии нервных клеток, нейронспецифическую энolahу, синаптофизин, хромогранины, кератины и фактор транскрипции, ассоциированный с инсулиномным белком-1.

Нейроэндокринная опухоль была впервые описана в 1907 г. З.Оберндорфером, который ввел термин «карциноид» («ракоподобный») для описания опухолей, обнаруженных в тонкой кишке [47]. Позднее было доказано, что нейроэндокринные неоплазии (НЭН) [neuroendocrine neoplasms (NENs)] возникают практически во всех органах, имеющих нейроэндокринные клетки, и, согласно гистологическим и иммунофенотипическим критериям, подразделяются на высокодифференцированные неоплазмы, именуемые нейроэндокринными опухолями (НЭО) [neuroendocrine tumors (NETs)] и низкодифференцированные неоплазмы, определяемые как нейроэндокринные карциномы (НЭК) [neuroendocrine carcinomas (NECs)]. В свою очередь НЭО представляют собой гетерогенную группу эпителиальных и неэпителиальных новообразований, биологическое поведение которых зависит от места происхождения и степени пролиферации опухоли. Независимо от видовой принадлежности, эти опухоли различаются функциональным статусом, степенью агрессивности и отдаленным лечебным прогнозом. Термин «метастатическая гипофизарная нейроэндокринная опухоль» предложен для обозначения агрессивных низкодифференцированных нейроэндокринных новообразований высокой степени

злокачественности. При этом подчеркивается важность пролиферативного индекса Ki-67 как одного из инструментов классификации и градации [48–50].

СТРАТИФИКАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Внедрение стандартного протокола морфологического анализа позволяет определить типовую и видовую принадлежность опухолевого образования, его пролиферативный потенциал и особенности рецепторной экспрессии, что в итоге предоставляет возможность оценить отдаленный прогноз развития заболевания и наметить персонализированную программу его лечения. По мнению создателей, классификация ВОЗ от 2022 г. требует

детального гистологического подтипирования опухолей с учетом клеточной линии аденогипофиза, типа клеток и других характеристик. Особый акцент сделан на роли диагностических иммуногистохимических биомаркеров для подтверждения нейроэндокринной природы новообразования. Одновременно рекомендовано рутинное определение факторов транскрипции гипофиза (PIT1, TRIT, SF1, GATA3 и ERα) наряду с гормонами (ГР, ПРЛ, β-ТТГ, β-ФСГ, β-ЛГ, АКТГ и α-субъединица), кератином (рекомендуемый клон CAM5.2) и Ki-67 для точного определения типа новообразований, необходимого для предсказания клинических, патологических и молекулярно-патогенетических особенностей отдельных гистологических подтипов (рис. 4).

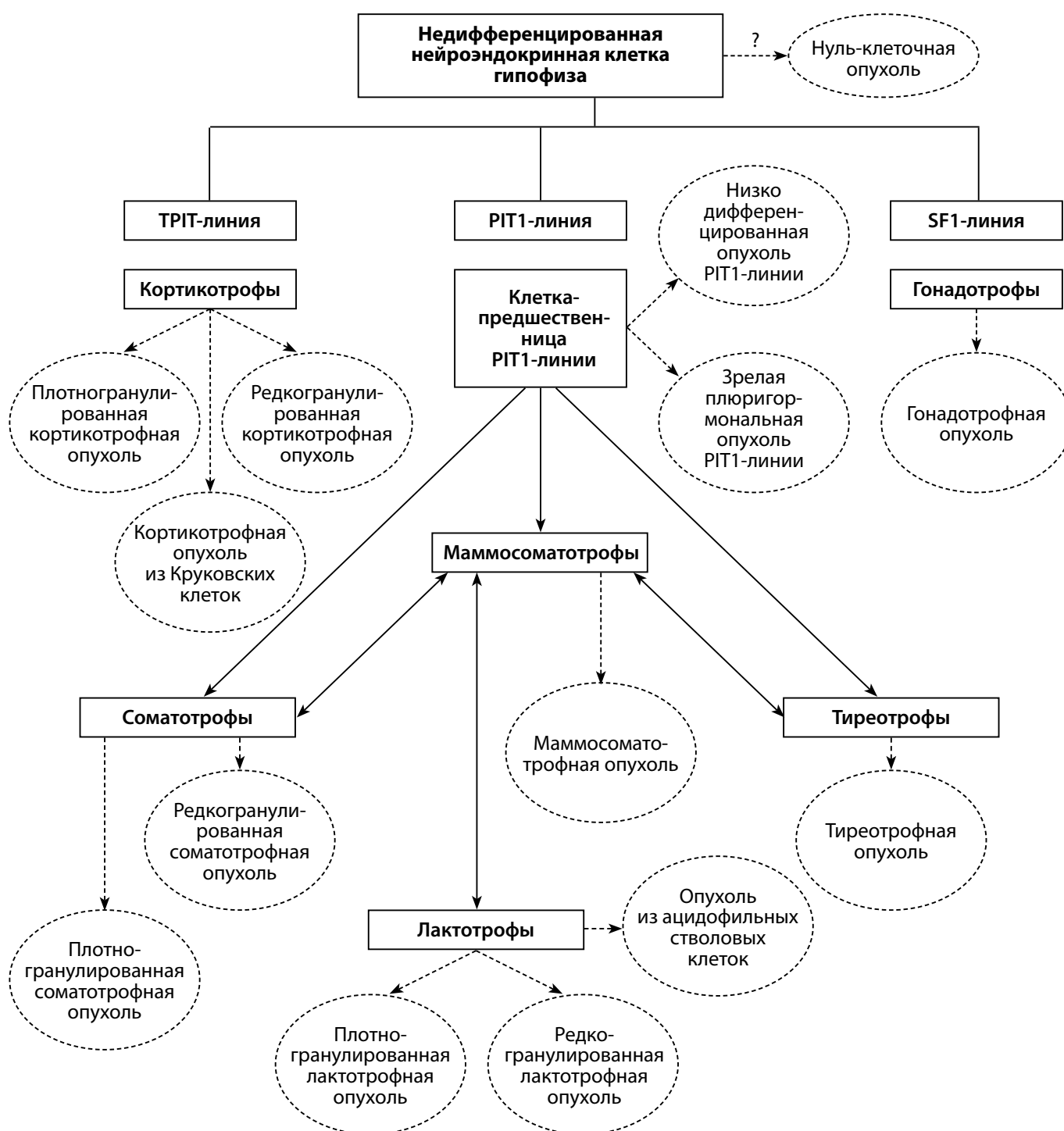


Рисунок 4. Современные типы и гистологические подтипы ГипНЭО [41].

В условиях множественности гистологических подтипов использование рутинного подтипирования играет важнейшую роль в идентификации новообразования и прогнозирования его клинического поведения. Например, в список ГР-продуцирующих аденом включены 7 патоморфологических вариантов согласно присутствию специфических гистологических и иммуногистохимических маркеров: плотногранулированные, редкогранулированные, маммосоматотрофные, сомато-лактотрофные аденомы, а также зрелые плюригормональные и незрелые аденомы PIT1-линии и аденомы из ацидофильных стволовых клеток, характеризующиеся небольшой секреторной активностью, но ускоренным и инвазивным ростом. Среди «чистых» лакотрофных аденом выделяют патоморфологические варианты, состоящие из плотно- и редкогранулированных клеток. В свою очередь TRPIT-семейство объединяет 3 гистологических подтипа аденом, состоящих из плотногранулированных базофильных клеток, редкогранулированных хромофобных клеток и гиалинизированных Круксовских клеток. Если раньше было известно только о трех морфологических вариантах аденом гипофиза (эозинофильные, базофильные и хромофобные), то в настоящее время насчитывается 18 гистологических типов/подтипов, что существенно повышает значимость точного морфологического анализа для дифференциальной диагностики [37, 41, 50].

Оценка клеточной дифференцировки при эндокринных новообразованиях включает не только описание клеточной структуры и экспрессию специфических ФТ, регулирующих цитогенез, но также идентификацию гормонов и/или ферментов, принимающих участие в гормональном синтезе. Важность определения функциональной активности опухоли связана с тем, что гормоны служат своеобразными биомаркерами для клинического наблюдения, сигнализируя о персистенции, продолженном росте или рецидиве гормонально-активного заболевания. Прогрессирующее снижение гормональной секреции может быть признаком клеточной дедифференцировки, сопряженной с более агрессивным течением [51].

Независимо от поступательного совершенствования методов биохимического и радиологического анализа при диагностике ГипНЭО, гистологическая диагностика остается «золотым» стандартом для выявления опухолевых характеристик, необходимых для принятия лечебного решения. В эру все возрастающей потребности в точной диагностике с использованием минимального количества биопсийного материала ИГА стал незаменимым вспомогательным инструментом для цитологической классификации этих опухолей. С учетом синдромального характера известных нозологических форм гиперфункции гипофиза (с включением эктопических и метастатических новообразований) послеоперационный ИГА является обязательной опцией для линейной и внутригрупповой классификации опухолей гипофиза, позволяющей обеспечить персонализированный подход к лечению заболевания [46]. Протокол стратификации нейроэндокринных опухолей ГипНЭО предполагает:

1) подтверждение нейроэндокринной дифференцировки опухоли.

К наиболее надежным иммуногистохимическим маркерам нейроэндокринных клеток относятся синапто-

физин, хромогранин А и фактор транскрипции, ассоциированный с белком-1 инсулиномы. Синаптофизин часто рассматривается как наиболее чувствительный маркер при диагностике хорошо дифференцированных НЭО. Что касается хромогранина А, то уровень его экспрессии может варьировать в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Очаговое, слабое или даже отсутствующее окрашивание хромогранинном А может быть отмечено при низкодифференцированных опухолях. В ряде случаев рекомендуется одновременное применение хромогранина А и синаптофизина для точного подтверждения (или исключения) нейроэндокринной дифференцировки;

2) исследование маркеров эпителиальной дифференцировки.

С этой целью используется панель эпителиальных биомаркеров на цитокератины (AE1/AE3, CAM5.2, CK18) для подтверждения эпителиальной природы и исключения кератин-негативной нейроэндокринной опухоли (потенциальной параганглиомы);

3) определение маркеров опухолевой пролиферации (Ki-67/MIB-1), отражающих инвазивный и метастатический потенциал.

В нейроэндокринных опухолях негипофизарной локализации (например, поджелудочной железы или легкого) опухолевая пролиферация оценивается согласно выраженности пролиферативных признаков, ранжированных по системе G1-G3. Ранг G1 ставится при отсутствии некроза и наличии <2 митозов на 2 мм^2 и при величине пролиферативного индекса Ki-67 $<20\%$. Для ранга G2 характерно наличие некроза или 2–10 митозов на 2 мм^2 и Ki-67 $<20\%$. Ранг G3 устанавливается при присутствии >10 митозов на 2 мм^2 или величины Ki-67 $>20\%$, а также отсутствию низкодифференцированной цитоморфологии. Нейроэндокринные карциномы регистрируются при наличии >10 митозов на 2 мм^2 и величине Ki-67 $>55\%$ и подразделяются на мелко- и крупноклеточные нейроэндокринные карциномы [46, 48]. (Однако для опухолей аденогипофиза подобная система градации в настоящее время не разработана.);

4) идентификация видового клеточного происхождения опухолевой ткани.

В сочетании с клиническими и цитоморфологическими данными панели маркеров факторов транскрипции и гормонов обеспечивают высокую чувствительность и специфичность для идентификации места происхождения. При подозрении на опухоль гипофиза (или с целью определения источника метастатического поражения неизвестной первичной локализации) положительный результат на факторы транскрипции (PIT1, TRPIT и SF1) будет полезен для подтверждения происхождения опухоли из клеток аденогипофиза;

5) определение биомаркеров, имеющих потенциальное прогностическое или терапевтическое значение.

Речь идет о выявлении выраженности экспрессии 2-го и 5-го подтипов соматостатиновых рецепторов, характере гормональной активности, присутствии дополнительных субъединиц, локализации цитокератинов, содержании Е-кадгерина, β -катенина и других антител в образцах ткани удаленных опухолей гипофиза;

6) генетическое консультирование.

Всем молодым пациентам и членам их семей рекомендована консультация врача-генетика с рассмотрением вопроса о проведении генетического обследования. Генетический поиск может основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза. При их отсутствии предпочтительно использовать комплексную генетическую панель генов-кандидатов [49, 50].

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

При патогистологическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином, а также с использованием различных антител при ИГА, патологоанатомический диагноз формулируется в соответствии с классификацией нейроэндокринных опухолей гипофиза ВОЗ от 2022 г., который должен включать наличие нейроэндокринной опухоли гипофиза, ведущий фактор транскрипции и наименование клеток со степенью дифференцировки. Например, «высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль гипофиза, состоящая из аденогипофизарных клеток PIT1-линии с соматотрофной (или маммосоматотрофной) дифференциацией». Оценка индекса пролиферации Ki-67 и нейроэндокринных маркеров (наиболее чувствительным считается синаптофизин) остается обязательной для всех типов и подтипов новообразований гипофиза [52].

Для гистологических подтипов PIT1-клеточного типа можно использовать диагноз «нейроэндокринная плотнотрофная опухоль», «нейроэндокринная плотнотрофная опухоль», «нейроэндокринная маммосоматотрофная опухоль», «нейроэндокринная смешанная соматотрофная и лактотрофная опухоль», «нейроэндокринная опухоль из ацидофильных стволовых клеток», «нейроэндокринная тиреотрофная опухоль», «нейроэндокринная зрелая полигормональная опухоль PIT1-линии», «нейроэндокринная незрелая опухоль PIT1-линии». Для диагностики новообразований данного типа и определения его подтипов экспертами ВОЗ рекомендовано использовать коммерческие антитела к ГР, пролактину, ТТГ, цитокератину, PIT1, ER α , реже GATA3, рецепторам соматостатина 2 подтипа.

Для опухолей TRIT-клеточного типа выставляется патологоанатомический диагноз «нейроэндокринная плотнотрофная опухоль (или редкотрофная опухоль)» или «нейроэндокринная кортикотрофная опухоль из клеток Крукса». Для этого необходимо использовать антитела к АКТГ, цитокератину, TRIT, возможно к рецепторам соматостатина 5 подтипа.

Для опухолей SF1-клеточного типа выставляется патологоанатомический диагноз «нейроэндокринная гонадотрофная опухоль». В панель антител входят SF1, ER α , при необходимости — GATA3, цитокератин, гонадотропины (ФСГ и ЛГ). При идентификации опухолей без определенного клеточного типа (нуль-клеточные или плюригормональные) применяют широкую панель антител ко всем гормонам аденогипофиза, факторам транскрипции и цитокератину. Нуль-клеточная опухоль является диагнозом исключения и требует тщательной дифференциальной диагностики с опухолями другого гистогенеза.

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) ГипНЭО кодируется как 2D12.Y «Злокачественные новообразования других желез внутренней секреции или родственных структур» [53].

ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Рекомендуемый протокол типового гормонального обследования при опухолях гипофиза включает: пролактин, ГР, ИРФ-1, ТТГ, св.Т4, св.Т3, ЛГ, ФСГ, базальный кортизол, супрессивный тест с 1 мг дексаметазона, у пременопаузальных женщин — эстрадиол, у мужчин — общий тестостерон [6].

Рутинное применение иммунолокализации гипофизарных факторов транскрипции вместе с аденогипофизарными гормонами имеет решающее значение в эпоху прецизионной медицины. Ошибочный диагноз может привести к гораздо большим финансовым затратам, чем стоимость углубленного морфологического анализа. Следует подчеркнуть, что для качественного лечения опухолей гипофиза требуется опытная мультидисциплинарная команда, в которой патологоанатом является полноправным участником лечебного процесса, способствуя персонификации послеоперационного лечения с учетом результатов гистологического типирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что переклассификация аденом гипофиза в нейроэндокринные опухоли вызвала раскол и дебаты среди международного экспертного сообщества эндокринологов. Ниже представлены основные возражения против целесообразности введения данной номенклатуры и «малигнизации» аденом гипофиза.

1. Предлагаемое номенклатурное изменение присваивает ярлык онкологии аденомам гипофиза, которые в подавляющем большинстве случаев являются доброкачественными и неинвазивными новообразованиями, и которые можно вылечить хирургическим путем или контролировать с помощью медикаментозной терапии. В отличие от НЭО, аденомы гипофиза имеют очень широкое распространение, но отличаются медленным течением и редко малигнизируются (1 случай на 100 000 аденом).
2. Отмечено, что такие биомаркеры, как синаптофизин, нейрон-специфическая энолаза, специфичны не только для нейроэндокринных клеток и также экспрессируются в новообразованиях щитовидной железы и надпочечников, что дает право считать аденомы надпочечников и узловых образования щитовидной железы также нейроэндокринными опухолями. Поскольку разница между эндокринной и нейроэндокринной клеткой строго не определена, то изменение названия, относящееся исключительно к гипофизу, без критического обзора общей таксономии эндокринных желез, сбивает с толку и запутывает классификацию эндокринных опухолей.
3. В настоящее время отсутствует корреляция между гистологическим диагнозом и клиническим поведением новообразований гипофиза, недоступны прогностические маркеры злокачественной прогрессии и ни один гистопатологический маркер надежно

не предсказывает биологическое поведение опухоли гипофиза. Также отсутствуют корреляции между генетическими аномалиями и инвазивным или злокачественным опухолевым ростом. Отмечено, что многие негистологические факторы, например, радиологические признаки инвазивности или относительная интенсивность опухолевого сигнала на Т2-взвешенных МР-изображениях, также оказывают влияние на прогноз лечения аденом гипофиза и должны быть учтены в комплексной классификации.

4. Принимая во внимание низкую распространенность агрессивных аденом в популяции, произведенная смена терминов «аденома» на «опухоль» гипофиза вводит клиницистов в заблуждение и вызывает дополнительную тревогу у пациентов, поскольку придает всем аденомам гипофиза (даже с минимальным размером и доброкачественным течением) негативный прогноз, влияющий на качество жизни. Несмотря на то что в качестве переходного этапа новая редакция сохраняет возможность совместного использования двух терминов «ГипНЭО/гипофизарная аденома», это еще больше усложняет стратификацию заболевания и вызывает дополнительные проблемы в организации лечебной помощи и общении с медицинскими страховыми компаниями.
5. Не учтено мнение пациентов, их представителей, а также общественности, поскольку выбор адекватных терминов для описания поражений гипофиза особенно важен для пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Такие ярлыки болезни, как рак, узел и опухоль, играют важную роль в восприятии риска, определении прогноза и принятии решения. Пациенты с низким риском прогрессирования заболевания с меньшей вероятностью получают пользу от лечения и с большей вероятностью испытывают пагубные побочные эффекты вмешательств, тревогу, вызванную ярлыком болезни, и финансовый ущерб, возникающий в результате дополнительных и часто ненужных тестов и лечения. Не исключено возникновение различных психических, социальных, медицинских и экономических проблем.
6. Эксперты утверждают, что решение о смене номенклатуры было принято вопреки мнению многих специалистов. Согласно итоговому заключению междисциплинарного семинара гипофизарного общества на тему «Номенклатура новообразований гипофиза (PANOMEN)» от 2021 г., изменение терминологии не решает основной проблемы прогнозирования риска малигнизации, присваивает неподтвержденный диагноз злокачественности доброкачественным аденомам гипофиза и может неблагоприятно влиять на пациентов. В итоге 48 ведущих международных экспертов подписали статью «Выдержит ли аденома испытание временем?», в которой выразили серьезные опасения по поводу предлагаемого изменения дефиниции, рекомендовали сохранить термин «аденома» и вернуться к этой теме по мере появления новых данных о биологии новообразований гипофиза [2, 21, 52–56].

С другой стороны, адепты переименования представляют свои резоны, указывая, что точная верификация диагноза подразумевает не только идентификацию

гистологического варианта опухоли, но и определение ее молекулярно-генетических и иммунологических характеристик, влияющих на клиническое течение и чувствительность к терапии. Соблюдение представленного протокола стратификации также позволяет идентифицировать эктопическую опухоль или метастатический очаг с неясным происхождением [57, 58].

По мнению J. Trouillas и соавт., «клинически агрессивные» опухоли и карциномы статистически сходны по возрасту пациентов в дебюте заболевания, гендерным проявлениям, типу опухоли, величине пролиферативного индекса Ki-67 и экспрессии белка p53. Большинство гипофизарных карцином происходит из инвазивных макроаденом, являются резистентными к медикаментозной терапии и требуют повторных хирургических и радиологических вмешательств для достижения контроля. К сожалению, пока не существует верифицированных гистологических критериев для дифференциальной диагностики гипофизарной карциномы в первичных опухолях. Однако потенциальные признаки злокачественного поведения можно заподозрить на основании присутствия опухолевой инвазии, неоангиогенеза, сосудистой инвазии, патологических митозов, повышенных значений Ki-67 >10%, высокой иммунореактивности белка p53 и наличия геномных альтераций. Согласно результатам опроса европейского общества эндокринологов, локально агрессивные опухоли и карциномы имеют много общего и могут рассматриваться как «две стороны одной медали» [21, 59].

Некоторые авторы поддерживают предложение использовать сочетанную дефиницию «аденома/ГипНЭО» в качестве переходной терминологии. Полагают, что переход на новую номенклатуру ГипНЭО потребует много времени для достижения социального консенсуса и признания [51, 60, 61].

В целом отношение эндокринологов к классификации от 2022 г. неоднозначное. С одной стороны, в новой редакции получил дальнейшее развитие цито- и гистогенетический подход при формировании патологоанатомического диагноза, что, безусловно, повысило его достоверность, особенно в случаях наличия эктопированной опухоли или метастатического очага. С другой стороны, столь кардинальная смена дефиниций с «аденомы» на «опухоль» и ожидаемые в связи с этим медицинские и психологические проблемы вызывают много вопросов. В первую очередь остается неясным, можно ли присваивать диагноз «ГипНЭО» любому пациенту с инциденталомой гипофиза или только послеоперационным больным с выставленным морфологическим диагнозом? Ведь существует масса новообразований гипофиза, не требующих хирургического вмешательства. Тогда какой диагноз ставить тем больным, которым, в силу разных причин, операция не проведена? Нельзя же выставить онкологический диагноз без цитологического анализа. И каким будет формат участия эндокринологов и онкологов в комплексном лечении больных с нейроэндокринными опухолями гипофиза? Все эти темы нуждаются в обсуждении.

В принципе, дебаты идут по поводу относительно небольшой клинической подгруппы аденом гипофиза, составляющей приблизительно 30% от всех опухолей и отличающейся высокой пролиферативностью,

инвазивностью, плохой резектабельностью и частым рецидивированием [35]. Клетки данных опухолей характеризуются слабой видовой специализацией, активным пролиферативным потенциалом, несовершенным рецепторным фенотипом и низкой чувствительностью к влиянию модуляторов [13]. Как и все низкодифференцированные гормонально активные неоплазии, они обладают относительно меньшей секреторной активностью, компенсируемой высокой митотической способностью. В силу рецепторной несостоятельности эти опухоли отличаются рефрактерностью к супрессивной таргетной терапии и выпадают из общепринятой схемы лечения. Характерным примером являются редкогранулированные соматотрофные опухоли, резистентные к АС1 в силу низкой экспрессии 2-го подтипа СР и/или нарушения пострецепторных механизмов [7, 62–64].

Врачей беспокоит не столько риск злокачественной трансформации, сколько тенденция агрессивных новообразований к продолженному росту и резистентность к адъювантному лечению. К сожалению, категория пациентов с агрессивным течением характеризуется запоздалой идентификацией, чему способствует недостаточная распространенность методов опухоль-ориентированной диагностики и существующая практика длительно-го подбора фармакотерапии методом «проб и ошибок». Поэтому чем скорее на основании клинических, инструментальных и морфологических маркеров будет выявлена «агрессивная» аденома, тем успешнее будет ее куративность.

По сути, с учетом специфики происхождения клеток аденогипофиза и присутствия характерных цитонейро-маркеров, речь действительно идет о наличии нейроэндокринных образований гипофиза. Поскольку основным возражением против данной классификации является неоправданное «озлокачествление» всех аденом, то почему бы в таком случае не присвоить клинически и морфологически доброкачественным образованиям малого размера диагноз «нейроэндокринная аденома», отделив их таким образом от подгруппы «инвазивных и рефрактерных» аденом, за которыми и закрепить термин «нейроэндокринная опухоль» (ГипНЭО)? Такое разделение способствовало бы снятию многих возражений и созданию мультидисциплинарных дифференциально-диагностических алгоритмов. К сожалению, клинко-патологическая классификация, определяющая прогноз, терапию и исходы всех аденом гипофиза с использованием современных методов клинко-лабораторного, радиологического и морфологического анализа, в настоящее время недоступна. Поэтому на современном этапе требуются дополнительные научные исследования. Ак-

туальным является создание прогностических моделей для разделения аденом гипофиза на доброкачественные и агрессивные клинические подтипы с использованием современных диагностических возможностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что новая классификация ВОЗ повлечет за собой необходимые организационные и методические изменения, ее клиническое воплощение будет способствовать повышению онкологической настороженности и привлечению внимания к группе пациентов с агрессивным течением заболевания. В любом случае, внедрение дифференцированного подхода при лечении различных морфологических вариантов ГипНЭО позволит оптимизировать вторичное медицинское пособие и уменьшить психологические, клинические и финансовые издержки неэффективного лечения. По мнению экспертного сообщества, не исключено, что в ближайшем будущем мы станем свидетелями новой комплексной классификации, объединяющей клиническую, генетическую, биохимическую, радиологическую, патологическую и молекулярную информацию для всех новообразований передней доли гипофиза [7, 56]. Поскольку мнения ведущих международных экспертов радикально разделились, окончательное решение вопроса о целесообразности переименования будет зависеть от итоговых результатов дальнейшей дискуссии специалистов, закрепленных в международных рекомендациях.

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. Пронин В.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста; Анциферов М.Б. — концепция и дизайн исследования, анализ представленных литературных данных; Алексеева Т.М. — дизайн исследования, сбор и обработка литературных данных; Пронин Е.В. — дизайн исследования, сбор и обработка литературных данных, написание текста; Лапшина А.М. — концепция и дизайн исследования, анализ литературных данных, написание текста; Урусова Л.С. — концепция и дизайн исследования, анализ литературных данных. 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. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa SL. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Modern Pathology*. 2018;31(6):900-909. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8>
2. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MD, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 2022;43(6):1003-1037. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac010>
3. Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol*. 2017;19(6):762-773. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now130>
4. Chiloiri S, Doglietto F, Trapasso B, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: A single-center analysis of outcome and prognosis. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):143-150. doi: <https://doi.org/10.1159/000375448>

5. Gounden V, Rampursat YD, Jialal I. Secretory tumors of the pituitary gland: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2018;57(2):150-164. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0552>
6. Jaurisch-Hancke C, Deutschbein T, Knappe UJ, et al. The Interdisciplinary Management of Newly Diagnosed Pituitary Tumors. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118(14):237-243. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0015>
7. Dai C, Kang J, Liu X, et al. How to Classify and Define Pituitary Tumors: Recent Advances and Current Controversies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:604644. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604644>
8. Vamvoukaki R, Chrosoulaki M, Betsi G, Xekouki P. Pituitary Tumorigenesis – Implications for Management. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(4):812. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59040812>
9. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2023;329(16):1386-1398. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5444>
10. Flaseriu M, Bodach ME, Tumalian LM, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for pretreatment endocrine evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E527–E529. doi: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001387>
11. Zheng AC, Wang EJ, Agbi MK. Recent advancements in the molecular biology of pituitary adenomas. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2022;17(4):293-304. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2082942>
12. Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive Pituitary Tumors. *Neuroendocrinology*. 2015;101(2):87-104. doi: <https://doi.org/10.1159/000371806>
13. Mete O, Asa SL. Structure, Function, and Morphology in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors: the Importance of Routine Analysis of Pituitary Transcription Factors. *Endocr Pathol*. 2020;31(4):330-336. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09646-x>
14. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347-355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
15. Spada A, Mantovani G, Lania AG, et al. Pituitary Tumors: Genetic and Molecular Factors Underlying Pathogenesis and Clinical Behavior. *Neuroendocrinology*. 2022;112(1):15-33. doi: <https://doi.org/10.1159/000514862>
16. Yamamoto M, Takahashi Y. Genetic and Epigenetic Pathogenesis of Acromegaly. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):3861. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14163861>
17. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:596554. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596554>
18. Guaraldi F, Morandi L, Zoli M, Mazzatenta D, et al. Epigenomic and somatic mutations of pituitary tumors with clinical and pathological correlations in 111 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(6):763-772. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14827>
19. Stefanidis P, Kyriakopoulos G, Seretis AM, et al. Prognostic Factors for Invasiveness and Recurrence of Pituitary Adenomas: A Series of 94 Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2413. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102413>
20. Bianchi A, Chiloiri S, Giampietro A, Gaudino S, et al. Multidisciplinary management of difficult/aggressive growth-hormone pituitary neuro-endocrine tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1123267. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123267>
21. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasilijevic A, et al. How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):514. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>
22. Robertson IJ, Gregory TA, Waguespack SG, et al. Recent Therapeutic Advances in Pituitary Carcinoma. *J Immunother Precip Oncol*. 2022;6(2):74-83. doi: <https://doi.org/10.36401/JIPO-22-25>
23. Sathyakumar R, Chacko G. Newer Concepts in the Classification of Pituitary Adenomas. *Neurol India*. 2020;68(Suppl):S7-S12. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287667>
24. Cushing H. *The Pituitary Body and its Disorders*. Lippincott; 1912
25. Бейлин И.А. Акромегалия. Минск: Изд-во академии наук БССР; 1938, 246 стр. [Beilin I.A. Akromegaliya. Minsk: Izdatel'stvo akademii nauk BSSR; 1938 (in Russ.)]
26. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, et al. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4(3):271-290. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-4-3-271>
27. Kovacs K, Horvath E. Pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987;16(3):529-551. doi: [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(02\)00035-9](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(02)00035-9)
28. Kovacs K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. *Acta Neuropathol*. 2006;111(1):62-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1095-4>
29. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101(3):613-619. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
30. Obari A, Sano T, Ohyama K, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form. *Endocr Pathol*. 2008;19(2):82-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-008-9029-z>
31. Osamura RY, Kajiyama H, Takei M, et al. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol*. 2008;130(3):495-507. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0472-1>
32. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol*. 2015;26(4):349-355. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9398-z>
33. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A Structural and Functional Acromegaly Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):122-131. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468>
34. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2473-2489. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00688>
35. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521-535. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1769-8>
36. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228-243. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
37. Asa SL, Mete O. Immunohistochemical biomarkers in pituitary pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):130-136. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9521-z>
38. Gomez-Hernandez K, Ezzat S, Asa SL, Mete O. Clinical Implications of Accurate Subtyping of Pituitary Adenomas: Perspectives from the Treating Physician. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(Suppl 1):4-17. doi: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01311>
39. Kontogeorgos G, Thodou E, Osamura RY, Lloyd RV. High-Risk Pituitary Adenomas and Strategies for Predicting Response to Treatment. *Hormones (Athens)*. 2022;21(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00333-y>
40. Villa C, Baussart B, Assie G, et al. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinicopathological appraisal. *Endocr Relat Cancer*. 2023; 30(8): e230021. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0021>
41. Asa SL, Mete O, Cusimano MD, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification. *Mod Pathol*. 2021;34(9):1634-1650. doi: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00820-y>
42. Mete O, Wenig BM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Overview of the 2022 WHO Classification of Head and Neck Neuroendocrine Neoplasms. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):123-142. doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01435-8>
43. Asa SL. Challenges in the diagnosis of pituitary neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol*. 2021;32(2):222-227. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09678-x>
44. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*. 1969;17(5):303-313. doi: <https://doi.org/10.1177/17.5.303>
45. Gheorghisan-Gălăţeanu AA, Ilieşiu A, Lambrescu IM, Tăpoi DA. The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors – An Overview of the Latest Classifications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1418. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021418>
46. Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: Practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(12):871-884. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.21765>

47. Yang M, Zeng L, Ke NW, et al. World Health Organization grading classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms: a comprehensive analysis from a large Chinese institution. *BMC Cancer*. 2020;20(1):906. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07356-5>
48. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):115-154. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
49. Lenders NF, Wilkinson AC, Wong SJ, et al. Transcription factor immunohistochemistry in the diagnosis of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):891-901. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1273>
50. Asa SL, Uccella S, Tischler A. The Unique Importance of Differentiation and Function in Endocrine Neoplasia. *Endocr Pathol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-023-09762-4>
51. Fushimi Y, Taoka T, Naganawa S. From pituitary adenoma to PitNET: it is time to discuss PitNET/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol*. 2023;41(8):787-788. doi: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01412-3>
52. Lee CH. Pituitary Neuroendocrine Tumor: Is it Benign or Malignant? *Brain Tumor Res Treat*. 2023;11(3):173-176. doi: <https://doi.org/10.14791/btrt.2023.0015>
53. Liu X, Wang R, Li M, Chen G. Pituitary adenoma or pituitary neuroendocrine tumor: a narrative review of controversy and perspective. *Transl Cancer Res*. 2021;10(4):1916-1920. doi: <https://doi.org/10.21037/tcr-20-3446>
54. Ho K, Freseriu M, Kaiser U, et al. Pituitary Neoplasm Nomenclature Workshop: Does Adenoma Stand the Test of Time? *J Endocr Soc*. 2021;5(3):bvaa205. doi: <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvaa205>
55. Ho KKY, Gadelha M, Kaiser UB, et al. The NETting of pituitary adenoma: a gland illusion. *Pituitary*. 2022;25(3):349-351. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01235-x>
56. Ho KKY, Kaiser UB, Chanson P, et al. Pituitary adenoma or neuroendocrine tumour: the need for an integrated prognostic classification. *Nat Rev Endocrinol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00883-8>
57. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
58. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, et al. How to Classify Pituitary neuroendocrine Tumor (PitNET) in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):514. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>
59. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, et al. Are Aggressive Pituitary Tumors and Carcinomas Two Sides of the Same Coin? Pathologists Reply to Clinician's Questions. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(2):243-251. doi: <https://doi.org/10.1007/s11554-020-09562-9>
60. Wan XY, Chen J, Wang JW, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Adenomas/Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Practices, Controversies, and Perspectives. *Curr Med Sci*. 2022;42(6):1111-1118. doi: <https://doi.org/10.1007/s11596-022-2673-6>
61. Tsukamoto T, Miki Y. Imaging of pituitary tumors: an update with the 5th WHO Classifications-part 1. Pituitary neuroendocrine tumor (PitNET)/pituitary adenoma. *Jpn J Radiol*. 2023;41(8):789-806. doi: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01400-7>
62. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3368-3374. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00773>
63. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-G24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
64. Ferres A, Reyes L, Di Somma A, et al. The Prognostic-Based Approach in Growth Hormone-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET): Tertiary Reference Center, Single Senior Surgeon, and Long-Term Follow-Up. *Cancers (Basel)*. 2022;15(1):267. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15010267>

Рукопись получена: 28.09.2023. Одобрена к публикации: 14.11.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пронин Вячеслав Сергеевич**, д.м.н., профессор [Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>; SPIN-код: 6720-4948; e-mail: vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; SPIN-код: 1035-4773

Алексеева Татьяна Марковна [Tatiana M. Alekseeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>;

SPIN-код: 2644-4484

Пронин Евгений Вячеславович [Evgeny V. Pronin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; SPIN-код: 5799-7590

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasiya M. Lapshina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>;

SPIN-код: 1582-5033

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>;

SPIN-код: 5151-3675

ЦИТИРОВАТЬ:

Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Лапшина А.М., Урусова Л.С. Унификация патоморфологического обследования пациентов с нейроэндокринными опухолями гипофиза. Спорные вопросы новой классификации // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 31-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13376>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pronin VS, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin EV, Lapshina AM, Urusova LS. Unification of pathomorphological examination of patients with neuroendocrine tumors of the pituitary gland. Controversial issues of the new classification. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):31-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13376>

ЭТАПНОСТЬ И ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА



© Е.Г. Бессмертная^{1*}, А.А. Михеенков¹, А.С. Колодина², Т.Н. Аксенова¹, Д.М. Бабаева¹, Я.О. Груша², Н.Ю. Свириденко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт глазных болезней, Москва, Россия

По современным представлениям, эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — самостоятельное прогрессирующее аутоиммунное заболевание органа зрения, тесно связанное с аутоиммунной патологией щитовидной железы (ЩЖ), (код МКБ – H06.2, экзофтальм при нарушениях функции щитовидной железы E05.0). Лечение ЭОП представляет собой длительный поэтапный процесс, включающий иммуносупрессивную терапию, лучевую терапию орбит, хирургическое лечение.

ЭОП — мультидисциплинарная проблема. Пациент с клиникой тиреотоксикоза и симптомами ЭОП будет госпитализирован в эндокринологическую клинику для нормализации тиреоидных гормонов и лечения осложнений тиреотоксикоза, где одновременно под наблюдением офтальмолога будет проводиться диагностика и лечение ЭОП. Командная работа очень важна, т.к. эффективность лечения ЭОП будет зависеть от скорости достижения стойкого эутиреоидного состояния, точности определения активности и тяжести ЭОП, наличия осложнений, требующих оперативного лечения.

В развитии ЭОП выделяют две основные фазы. В первой фазе активного воспаления происходит нарастание симптомов ЭОП, затем следует фаза плато, когда симптомы активности сохраняются, но не прогрессируют, затем симптомы регрессируют, и процесс становится неактивным, при этом могут сохраняться зрительные нарушения и косметические дефекты. Определение активности ЭОП очень важно с клинической точки зрения, т.к. от активности процесса зависит выбор лечения и тактика ведения пациента.

Описан клинический случай этапного лечения ЭОП, осложненной оптической нейропатией и глазодвигательными нарушениями, резистентной к иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и потребовавшей глубокой латеральной декомпрессии орбит, у пациентки с болезнью Грейвса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; эндокринная офтальмопатия; оптическая нейропатия; костная декомпрессия орбиты.

PHASING AND CONTINUITY OF THE TREATMENT OF THYROID EYE DISEASE IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

© Elena G. Bessmertnaya^{1*}, Aleksandr A. Mikheenkoy¹, Aleksandra S. Kolodina², Tatyana N. Aksenova¹, Diana M. Babaeva¹, Yaroslav O. Grusha², Natalia Yu. Sviridenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

According to modern concepts, thyroid eye disease (TED) is an independent progressive autoimmune disease of the organ of vision, closely associated with the autoimmune pathology of the thyroid gland (TG), (ICD code — H06.2, proptosis in case of impaired thyroid function E05.0). TED treatment is a long step-by-step process, including immunosuppressive therapy, radiation therapy of the orbits and surgical treatment.

TED is a multidisciplinary problem. A patient with thyrotoxicosis clinic and TED symptoms will be taken to an endocrinological clinic for normalization of thyroid hormones and treatment of thyrotoxicosis complications. At the same time, under the supervision of an ophthalmologist, TED diagnostics and treatment will be carried out. Teamwork is of utmost importance because the effectiveness of TED treatment will depend on the speed of achieving a stable euthyroid state, the accuracy of determining the TED activity and severity, and the presence of complications requiring surgical treatment.

There are two main phases in the TED development. In the first phase of active inflammation, an increase in the symptoms of TED occurs, then a plateau phase follows, when the symptoms of activity persist but do not progress, then the symptoms regress and the process becomes inactive, while visual disturbances and cosmetic defects may persist. Determining the TED activity is very important from a clinical point of view, because the choice of treatment and tactics of patient management depend on the inflammation activity.

We describe a clinical case of phasing treatment of TED complicated by optic neuropathy and movement disorders in a patient with Graves' disease, resistant to immunosuppressive therapy with glucocorticoids and requiring deep lateral bony orbital decompression.

KEYWORDS: Graves' disease; thyroid eye disease; optic neuropathy; orbital decompression.

АКТУАЛЬНОСТЬ

ЭОП является наиболее частой и тяжелой аутоиммунной патологией, осложняющей течение болезни Грейвса (БГ). В большинстве случаев ЭОП протекает без серьезных зрительных расстройств, однако примерно у 40–45% становится тяжелой и требует хирургического лечения с целью коррекции зрения и косметических дефектов, у 5% пациентов развивается оптическая нейропатия (ОН), требующая проведения срочной костной декомпрессии. Это может быть связано с несвоевременной диагностикой как БГ, так и ЭОП, неправильным определением фазы ЭОП, несвоевременным и ненадлежащим лечением.

Лечение ЭОП у пациентов с БГ представляет собой длительный многоэтапный процесс. Если ЭОП манифестировала одновременно с БГ, первым этапом является нормализация уровня тиреоидных гормонов: свободных фракций тироксина и трийодтиронина (свТ4 и свТ3). Если ЭОП развилась после манифестации БГ, проводится коррекция антитиреоидной терапии. Через 2–3 недели начинается второй этап — лечение ЭОП. При наличии ЭОП, осложненной ОН с угрозой потери зрения, лечение БГ и ЭОП проводится одновременно. Лечение ЭОП начинается с проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами (ГК). При неэффективности иммуносупрессивной терапии ГК рассматривается проведение лучевой терапии орбит на фоне введения ГК в уменьшенной дозе или без ГК. При сохранении ОН выполняется следующий этап — костная декомпрессия орбит и, при необходимости, последующая хирургическая реабилитация [1]. Мы представляем клинический случай пациентки с тяжелой ЭОП и сложным выбором персонализированной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т, считает себя больной с ноября 2019 г., когда стала обращать внимание на отечность век. Через месяц стали беспокоить сердцебиение, раздражительность, дрожь в теле, снижение веса. В январе 2020 г. диагностирована БГ, инициирована терапия тирозолом в дозе 10 мг. В августе 2020 г. терапия тирозолом была отменена в связи со стабильным течением заболевания. Однако в связи с ухудшением состояния через неделю терапия тирозолом возобновлена.

Ухудшение со стороны глаз отметила в октябре 2020 г., консультирована офтальмологом по месту жительства, проведены ретробульбарные инъекции дексаметазона, но без особого эффекта. Доза тирозола менялась от 5 мг до 10 мг. Проведено МРТ орбит от 11.12.2020 г.: экзофтальм, утолщение всех прямых и верхней косой мышцы, признаки отека экстраокулярных мышц (ЭОМ) и ретробульбарной клетчатки (РБК), апикальное сгущение.

Консультирована офтальмологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 29.12.2020 г. Заключение: ЭОП тяжелой степени, активная фаза (по шкале клинической активности CAS=6/7), осложненная двусторонней ОН, частичной офтальмоплегией. Ретракция век, хемоз, лагофтальм, кератопатия. Острота зрения (далее везде — максимально скорректированная острота зрения): правый глаз=0,6, левый глаз =0,8. По рекомендации офтальмолога амбу-

латорно проведены инъекции метилпреднизолона в режиме пульс-терапии в суммарной дозе 5750 мг.

В феврале 2021 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (рис. 1). На фоне приема тирозола — эутиреоидное состояние (ТТГ — 1,48 мкМЕ/мл). При проведении УЗИ выявлены два образования в левой доле ЩЖ: на границе с перешейком — изоэхогенное образование размером 1,8х1,7х1,3 см и в н/полюсе — частично загрудинное изоэхогенное образование неоднородной структуры с анэхогенными включениями, кальцинатом по центру размером 2,9х2,4х1,6 см (EU-TIRADS 3). По заключению цитологического исследования: фолликулярная неоплазия (Bethesda IV) и коллоидный узел (Bethesda II). Рекомендовано оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии в плановом порядке [2].

По данным МРТ орбит: без существенной динамики по сравнению с МРТ от 11.12.2020 г. (рис. 2 А, В, С). По заключению офтальмолога: ЭОП тяжелой степени, активная фаза (CAS=4); двусторонняя ОН; частичная офтальмоплегия; ретракция век; хемоз; лагофтальм. Острота зрения: правый глаз=0,4, левый глаз=0,6. С учетом сохраняющейся активности ЭОП и прогрессирующего снижения зрительных функций продолжена пульс-терапия ГК (суммарная доза метилпреднизолона 5750 мг + преднизолона 1800 мг). На этом фоне достигнут положительный эффект — улучшение подвижности глаз и уменьшение отека век. Однако, по данным компьютерной периметрии (Humphrey 30-2), сохранялись зрительные расстройства: правый глаз — диффузное снижение контрастной светочувствительности, множественные абсолютные скотомы в нижней половине, относительные скотомы в верхней половине, левый глаз — диффузное снижение контрастной светочувствительности, множественные относительные скотомы, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию в ФГБНУ НИИ ГБ им. Краснова для решения вопроса о хирургическом лечении ЭОП (декомпрессии орбит).

В связи с наличием ОН и миогенной формы ЭОП выполнены глубокие костные декомпрессии латеральной стенки обеих орбит (КДО) (правой орбиты — 10.03.2021 г., левой орбиты — 16.03.2021 г.). Особенности оперативного лечения было применение ультразвукового остеодеструктора Sonopet Ultrasonic Aspirator (Stryker Medtex, Япония), которым проводилось дополнительное расширение размера первичного костного окна в среднем на 5 мм с формированием скошенного профиля его заднего края (патент на изобретение RU2742799) и обнажением твердой мозговой оболочки средней черепной ямки (рис. 3). В послеоперационном периоде отмечали повышение остроты зрения на правом глазу с 0,4 до 0,8; на левом — с 0,6 до 0,8. Также наблюдали положительную динамику по показателям компьютерной периметрии (Ostorus 600) в виде повышения светочувствительности, сокращения числа абсолютных и относительных скотом: средний порог светочувствительности (MS) повысился с 17,1 до 25,7 dB; дефект светочувствительности (MD) снизился с 8,1 до -0,7 dB; глубина скотом (SLV) уменьшилась с 5,7 до 4,4 dB (рис. 4).

В июле 2021 г. пациентка повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». По заключению офтальмолога: ЭОП тяжелой степени, активная фаза (CAS=4). ОН; частичная офтальмоплегия; ретракция век;



Рисунок 1. Внешний вид пациентки при поступлении в “НМИЦ эндокринологии”. ЭОП тяжелой степени, активная фаза, осложненная ОН, отеком век, выраженным красным хемозом, лагофthalmом, кератопатией.



Рисунок 2. МРТ орбит (А — аксиальная; В, С — корональная проекции) до лечения: выраженное утолщение верхних, нижних, медиальных прямых мышц, апикальный синдром. С — режим T2 STIR с жироподавлением — выраженный отек всех ЭОМ.

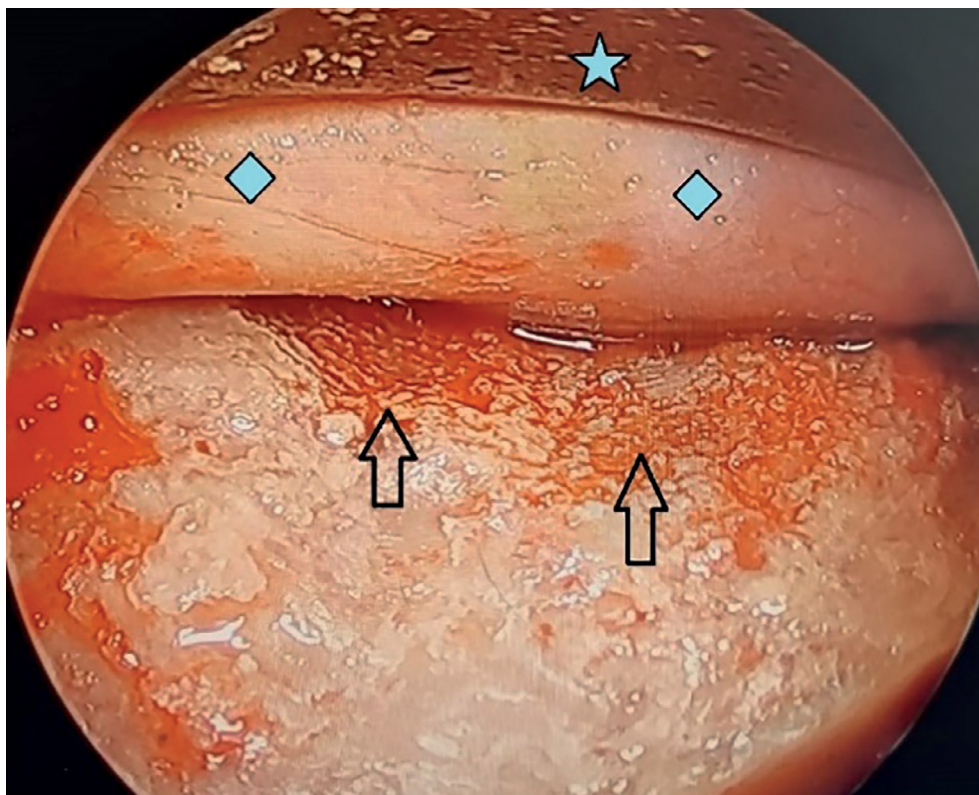


Рисунок 3. Интраоперационное фото. По краям зоны обнажения ТМО визуализируются следы ультразвуковой остеодеструкции (стрелки). Надкостница орбиты (◆). Орбитальное зеркало (звездочка).

лагофтальм (рис. 5). Состояние после пульс-терапии ГК в суммарной дозе метилпреднизолона 7750 мг + преднизолона 3600 мг (декабрь 2020 г. — март, июль 2021 г.), глубокой декомпрессии латеральной стенки обеих орбит. Острота зрения: правый глаз=0,7, левый глаз=1,0. В связи с продолжающейся активностью ЭОП (рис. 6 А, В) рекомендовано продолжить проведение пульс-терапии преднизолоном (1500 мг введено во время госпитализации) далее продолжено в амбулаторном режиме в дозе 600 мг 1 раз в неделю 4 капельницы (2400 мг).

Учитывая возраст, введение мегадоз ГК, пациентка консультирована на предмет возможных побочных эффектов от системной глюкокортикоидной терапии [3]. Уточнено наличие сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь II, стадия АГ 2, риск ССО 3. АВ блокада 1 ст. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Поверхностный антральный гастрит. Неалкогольная жировая болезнь печени: жировой гепатоз. Ожирение II ст. Нарушенная гликемия натошак. Дорсопатия. Полиостеоартроз. Мышечно-фасциальный синдром на фоне вертебропатии. Миома матки. Пролапс тазовых органов: опущение передней и задней стенок влагалища I ст. На фоне проводимой антигипертензивной терапии показатели АД, глюкозы, печеночных проб в пределах околоцелевых.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» 14.12.21 г. выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. По данным морфологического исследования послеоперационного материала: папиллярная карцинома левой доли ЩЖ; pT1bNxMx; узловой коллоидный зоб. В послеоперационном периоде инициирована гормональная терапия левотироксином натрия в дозе 100 мкг. После выписки

доза левотироксина увеличена до 150 мкг. Паратгормон от 20.01.2022 — 2,5 пмоль/л (1,6–6,9), фосфор — 1,33 ммоль/л (0,74–1,52), 25(OH) D — 39 нг/мл, кальций ионизированный — 1,14 ммоль/л.

В апреле 2022 г. при обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтверждена компенсация первичного гипотиреоза (ТТГ — 3,38 мМЕ/л) на фоне приема левотироксина натрия в дозе 150 мкг/сут. Данных за рецидив папиллярной карциномы не получено (тиреоглобулин 0,065 нг/мл, антитела к тиреоглобулину — 28,98 МЕ/мл). По данным МРТ орбит: двусторонний экзофтальм, утолщение, жировая трансформация ЭОМ. Умеренный отек нижних прямых мышц и правой верхней прямой мышцы. Уплотнение, незначительный отек РБК с обеих сторон. Пациентка осмотрена офтальмологом: острота зрения обоих глаз=1,0, CAS=3, рекомендован динамический контроль.

В августе 2022 г. при очередном обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» на фоне приема левотироксина натрия в дозе 150 мкг/сут сохранялся эутиреоз. Данных за рецидив папиллярного рака не получено (тиреоглобулин — 0,014 нг/мл, антитела к тиреоглобулину — 18,49 МЕ/мл, норма 0–115) (рис. 7). По данным МРТ орбит: утолщение, жировая трансформация ЭОМ, умеренный отек нижних прямых и правой верхней прямой мышцы. Уплотнение, незначительный отек РБК с обеих сторон (рис. 8 А, В). По заключению офтальмолога: ЭОП неактивная фаза (CAS=1). Острота зрения обоих глаз=1,0. Состояние после пульс-терапии ГК в суммарной дозе: метилпреднизолон 7750 мг + преднизолон 5100 мг (декабрь 2020 г. — март, июль–август 2021 г.). Пациентка продолжает наблюдаться в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» и в ФГБНУ НИИ ГБ им. М.М. Краснова.

OD

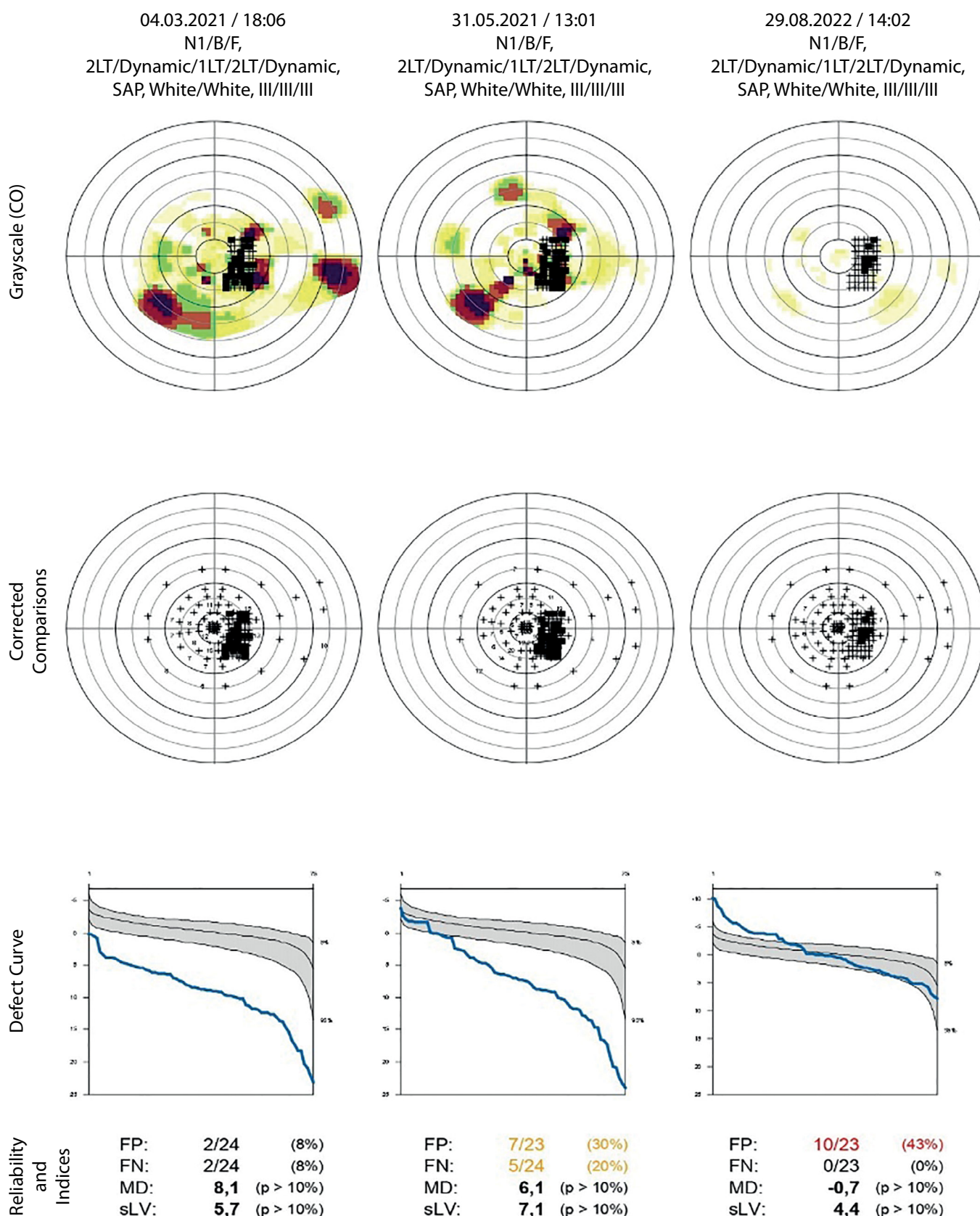


Рисунок 4. Динамика показателей компьютерной периметрии (Octopus 600) правого глаза до, через 2 месяца и 17 месяцев после латеральной КДО: средний порог светочувствительности (MS) повысился с 17,1 до 25,7 dB; дефект светочувствительности (MD) снизился с 8,1 до -0,7 dB; глубина скотом (sLV) уменьшилась с 5,7 до 4,4 dB.



Рисунок 5. Внешний вид пациентки через 4 месяца после глубокой латеральной КДО с двух сторон. Экзофтальм уменьшился на 4 мм, значимая положительная динамика по большинству симптомов, включая хемоз и другую воспалительную симптоматику.

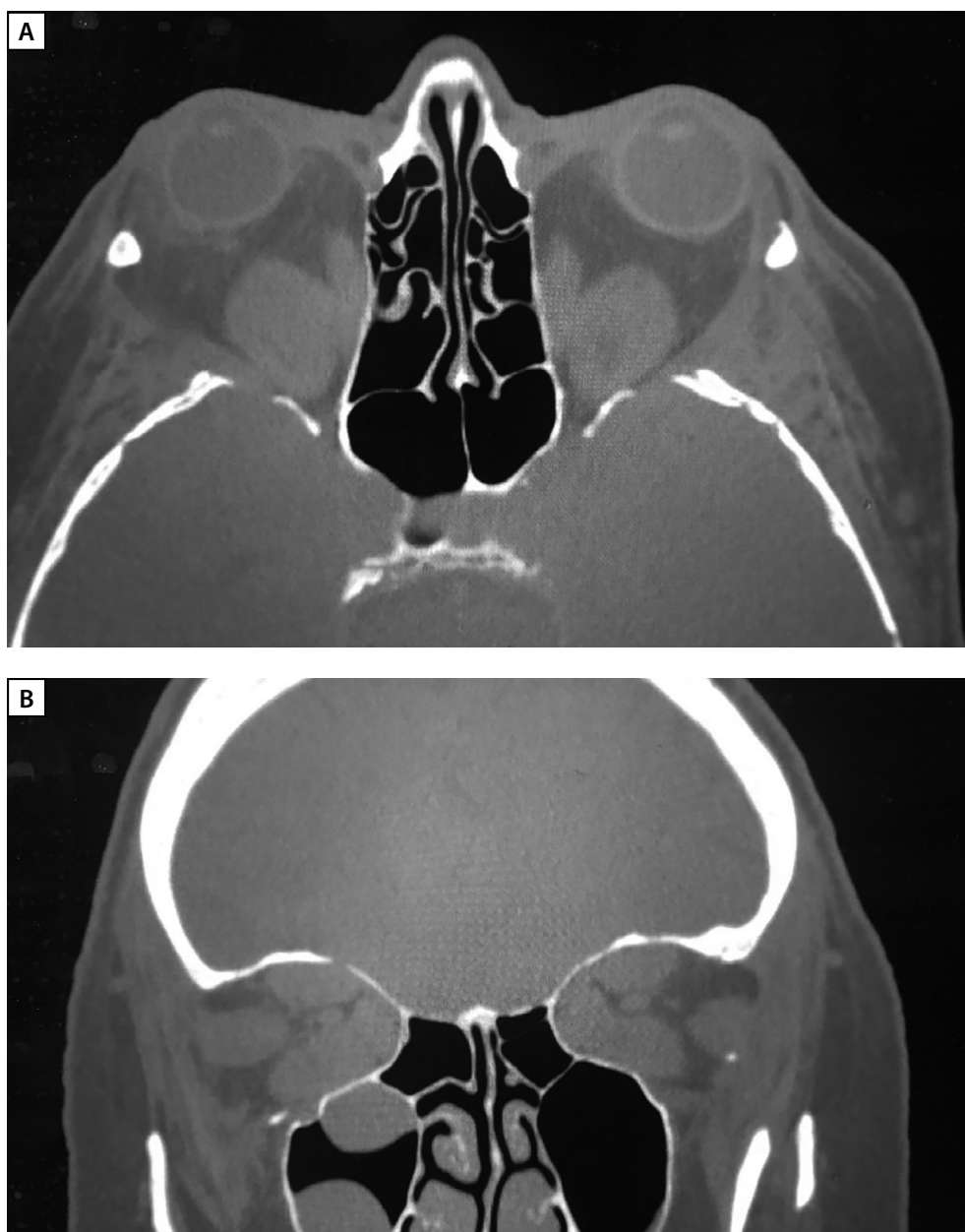


Рисунок 6. МСКТ орбит (А — аксиальная, В — корональная проекции) через 4 месяца после оригинальной методики глубокой латеральной КДО с двух сторон. Определяются послеоперационные дефекты латеральных стенок орбиты, вплоть до обнажения ТМО средних черепных ямок, смещение наружных прямых мышц и орбитального жира в область дефектов соответствующих стенок.



Рисунок 7. Через 16 месяцев после глубокой латеральной КДО с двух сторон признаки активности ЭОП отсутствуют.



Рисунок 8. МРТ орбит через 16 месяцев после глубокой латеральной КДО с двух сторон. А — аксиальная проекция — выход мягких тканей орбиты в область латеральной остеотомии, отмечается уменьшение в объеме ЭОМ. В — корональная проекция, режим T2 STIR с жироподавлением отсутствует отек ЭОМ и РБК.

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭОП является наиболее частой и тяжелой аутоиммунной патологией, осложняющей течение БГ. Лечение ЭОП включает много этапов, а также участие разных специалистов: эндокринологов, офтальмологов, офтальмохирургов, эндокринных хирургов, кардиологов.

Лечение ЭОП, развившейся на фоне манифестации БГ или в процессе ее лечения, начинается у эндокринолога с компенсации тиреотоксикоза или коррекции проводимой терапии. Одновременно проводится оценка тяжести и активности ЭОП и необходимости проведения срочных мероприятий, направленных на сохранение зрения. Наиболее опасным, угрожающим зрению осложнением ЭОП

является ОН, которая развивается примерно у 5% пациентов, и при ненадлежащей диагностике и отсутствии своевременного лечения может привести к стойкому снижению зрительных функций и слепоте. Лечение активной ЭОП всегда начинается с иммуносупрессивной терапии ГК в режиме пульс-терапии или при невозможности ее выполнить с назначения пероральных ГК. При резистентности к ГК и угрозе прогрессирования ОН вторым этапом является проведение костной декомпрессии орбит [4]. Орбитальная декомпрессия — это хирургический метод лечения, направленный на увеличение орбитального объема и/или уменьшение объема орбитального жира. Для пациентов с рефрактерностью к лечению ГК декомпрессия костной стенки является ключевым этапом лечения. Улучшение зрительных функций отмечается у 82% пациентов на следующее утро после декомпрессии орбиты [5–7].

Особенностью представленного клинического случая было проведение операции на латеральной, а не медиальной стенке орбиты, что обычно является методикой выбора при ОН. Выбор стенки был обусловлен топографическими особенностями орбит, в частности длиной стенки, очень высоким риском получить большую девиацию после декомпрессии медиальной стенки [7–10]. Глубокая латеральная КДО была выполнена в близком к максимальному объему с обнажением твердой мозговой оболочки. Этот принципиальный этап был выполнен специальным ультразвуковым накопчиком, позволяющим выполнять остеодеструкцию в опасной зоне особо деликатно, исключая возможность травматизации мягких тканей орбиты [11, 12]. Таким образом, глубокая КДО, проведенная по оригинальной методике, позволила добиться значительной положительной динамики по зрительным функциям, а последующая парентеральная терапия сопровождалась восстановлением зрения до 1.0 и восстановлением периферического зрения (средний порог светочувствительности (MS)=25,7dB; дефект светочувствительности (MD)=–0,7 dB; глубина скотом (sLV)=4,4 dB).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай представляет интерес в связи с тяжелым течением рефрактерной ЭОП, которая привела к развитию ОН. На примере этого случая можно продемонстрировать многоэтапность и преемственность в лечении ЭОП. Поскольку ЭОП была активной, первой линией лечения стала пульс-терапия ГК. Однако ввиду ее недостаточной эффективности и прогрессирования ОН была выполнена глубокая латеральная костная декомпрессия орбиты с каждой стороны для увеличения объема костной орбиты, улучшения кровообращения и разгрузки структур орбиты, в первую очередь зрительного нерва. Лечение ЭОП почти непрерывно продолжалось в течение двух лет. Второй особенностью явилась выявленная в процессе обследования папиллярная карцинома ЩЖ, которая была оперирована уже после проведения иммуносупрессивной терапии, костной декомпрессии и снижения активности ЭОП. Итогом последовательно проводимого персонализированного лечения стало восстановление зрения до 1.0 с коррекцией и устранение косметических дефектов, а также отсутствие прогрессирования онкопроцесса в ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки (грант РНФ №22-15-00135. Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта).

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bartalena L, Baldeschi L, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1159/000443828>
2. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. European Thyroid Association Guideline for the management of Graves Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167–86. doi: <https://doi.org/10.1159/000490384>
3. Свириденко Н.Ю., Шеремета М.С., Беловалова И.М., Мельниченко Г.А. Лечение болезни Грейвса при сопутствующей эндокринной офтальмопатии // *Вестник офтальмологии*. — 2021. — Т. 137. — №6. — С. 128–135. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061128>
4. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0251>
5. Аветисов С.Э., Груша Я.О., Исмаилова Д.С., и др. Хирургическая реабилитация пациентов с эндокринной офтальмопатией: систематизированный подход // *Вестник офтальмологии*. — 2017. — Т. 133. — №1. — С. 4–10. [Avetisov SE, Grusha IO, Ismailova DS, et al. Surgical rehabilitation of patients with thyroid eye disease: systematic approach. *Vestnik Oftalmologii*. 2017;133(1):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma201713314-10>
6. Ismailova DS, Belovalova IM, Grusha YO, Sviridenko NY. Orbital decompression in the system of treatment for complicated thyroid eye disease: case report and literature review. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:243–249. doi: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S164372>
7. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): Principles of medical and surgical management. *Eye*. 2013;27(3):308–319. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2012.284>
8. Choe CH, Cho RI, Elner VM. Comparison of lateral and medial orbital decompression for the treatment of compressive optic neuropathy in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;27(1):4–11. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181df6a87>
9. Mehta P, Durrani OM. Outcome of deep lateral wall rim-sparing orbital decompression in thyroid-associated orbitopathy: a new technique and results of a case series. *Orbit*. 2011;30(6):265–268. doi: <https://doi.org/10.3109/01676830.2011.603456>
10. Goldberg RA. The evolving paradigm of orbital decompression surgery. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(1):95–96. doi: <https://doi.org/10.1001/archoph.116.1.95>

11. Груша Я.О., Федоров А.А., Колодина А.С., Свириденко Н.Ю. Сравнительное электронно-микроскопическое исследование рельефа костных поверхностей после ультразвуковой и высокоскоростной механической остеодеструкции при декомпрессии орбиты // *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):155-159. [Grusha YO, Fedorov AA, Kolodina AS, Sviridenko NYu. Comparative electron microscopy study of the bone surfaces after ultrasonic and mechanical high-speed bone removal in orbital decompression. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(5-2):155-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052155>
12. Cho RI, Choe CH, Elner VM. Ultrasonic Bone Removal Versus High-Speed Burring for Lateral Orbital Decompression: Comparison of Surgical Outcomes for the Treatment of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2010;26(2):83-87. doi: <https://doi.org/10.1097/iop.0b013e3181b8e614>

Рукопись получена: 10.05.2023. Одобрена к публикации: 21.10.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бессмертная Елена Григорьевна**, к.м.н. [**Elena G. Bessmertnaya**, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5910-6502>; SPIN-код: 1273-3426; e-mail: bessmertnaya.eg@gmail.com

Михеенков Александр Александрович [Alexander A. Mikheenkoy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-1767>;
SPIN-код: 6824-5971; e-mail: Mikheenkoy_Alexander@mail.ru

Колодина Александра Сергеевна [Aleksandra S. Kolodina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3158-3152>;
e-mail: sandra.kolodina@mail.ru

Аксенова Татьяна Николаевна [Tatyana N. Aksenova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2208-0986>;
e-mail: tanya.ak.1997@mail.ru

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

Груша Ярослав Олегович, д.м.н., профессор [Yaroslav O.Grusha, M.D., Sc.D., Professor]; SPIN-код: 6595-4029;
e-mail: grusha-y@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бессмертная Е.Г., Михеенков А.А., Колодина А.С., Аксенова Т.Н., Бабаева Д.М., Груша Я.О., Свириденко Н.Ю. Этапность и преемственность лечения эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 46-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13307>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bessmertnaya EG, Mikheenkoy AA, Kolodina AS, Aksenova TN, Babaeva DM, Grusha YO, Sviridenko NY. Phasing and continuity of the treatment of thyroid eye disease in patients with Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):46-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13307>

ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ



© З.Т. Усеинова*, Е.А. Пигарова, Д.Г. Бельцевич, А. Шевэ, Л.К. Дзеранова, И.И. Ситкин, Н.В. Тарбаева, А.В. Хайриева, М.В. Дегтярев, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Е.В. Бондаренко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) — это тяжелый симптомокомплекс, вызываемый избытком глюкокортикоидов в организме. В соответствии с этиологией выделяют АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый варианты, которые, согласно литературе, встречаются в 70–80% и 20–30% случаев соответственно. Редкой причиной АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма является АКТГ-эктопированный синдром (АКТГ-ЭС) (около 15–20% случаев). АКТГ-ЭС — синдром гиперпродукции адrenокортикотропного гормона (АКТГ) нейроэндокринными опухолями внегипофизарного происхождения. АКТГ могут секретировать различные опухоли: бронхолегочный карциноид, мелкоклеточный рак легкого, реже — карциноид тимуса, островковоклеточные опухоли и карциноид поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, карциноидные опухоли кишечника, яичников, а также феохромоцитома (ФХЦ).

В данной публикации представлен клинический случай редко выявляемой паранеопластической продукции АКТГ феохромоцитомой. Пациентка имела клинические проявления гиперкортицизма, в связи с чем обратилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В ходе обследования подтвержден синдром Кушинга (СК), при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости выявлено объемное образование левого надпочечника. Дополнительное обследование зафиксировало многократное повышение уровня метилированных производных катехоламинов в моче. Впоследствии больной была проведена левосторонняя адреналэктомия. Диагноз «Феохромоцитома» подтвержден морфологически, иммуногистохимическое исследование продемонстрировало интенсивную экспрессию хромогранина А и АКТГ-клетками опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АКТГ-эктопированный синдром; феохромоцитома; синдром гиперкортицизма.

FULMINANT HYPERCORTICISM DUE TO ACTG PRODUCING PHEOCHROMOCYTOMA

© Zera T. Useinova*, Ekaterina A. Pigarova, Dmitriy G. Bel'tsevich, Anastassia Chevais, Larisa K. Dzeranova, Ivan I. Sitkin, Natalya V. Tarbaeva, Angelina V. Khairieva, Mikhail V. Degtyarev, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Ekaterina V. Bondarenko

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Endogenous hypercorticism (EH) is a severe symptom complex caused by hypercortisolemia; according to the etiology, ACTH-dependent and ACTH-independent variants are distinguished, which, according to the literature, occur in 70–80% and 20–30% of cases, respectively. A rare cause of ACTH-dependent endogenous hypercorticism is ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) (about 15–20% of cases). ACTH-ES is a syndrome of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) hyperproduction by neuroendocrine tumors of extrahypophyseal origin. Various tumors can secrete ACTH: bronchopulmonary carcinoid, small cell lung cancer, less frequently, thymus carcinoid, islet cell tumors and pancreatic carcinoid, medullary thyroid cancer, carcinoid tumors of the intestine, ovaries, as well as pheochromocytoma (PCC).

This publication presents a clinical case of rarely detected paraneoplastic ACTH production by pheochromocytoma. The patient had clinical manifestations of hypercorticism, therefore, she applied to the Russian National Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia. During the examination Cushing's syndrome (CS) was confirmed, multispiral computed tomography (MSCT) of the abdominal cavity revealed a voluminous formation of the left adrenal gland. Additional examination recorded a multiple increase in urinary catecholamine levels. Subsequently, the patient underwent left-sided adrenalectomy. The diagnosis of pheochromocytoma was confirmed morphologically, immunohistochemical study demonstrated intensive expression of chromogranin A and ACTH by tumor cells.

KEYWORDS: ACTH-ectopic syndrome; pheochromocytoma; hypercortisolism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром эктопической секреции АКТГ является редкой патологией в практике врача эндокринолога и вместе с тем клинически тяжело протекающим заболеванием, приводящим к смертельному исходу при отсутствии своевременной диагностики и лечения. Согласно различным источникам литературы, АКТГ-эктопированный синдром встречается в 15–20% случаев диагностированного АКТГ-зависимого варианта ЭГ. В структуре АКТГ-эктопированного синдрома ФХЦ, по данным клинических исследований, составляет от 2,8 до 5,6%, тогда как бронхиальный карциноид встречается у 5–38,9% исследуемых, мелкоклеточный рак легких — у 3,3–50%, нейроэндокринная опухоль (НЭО) кишечника — 8,9–17%, карциноид тимуса — 4,7–11%, медуллярный рак щитовидной железы — 2–8,5% [1]. В этиологической структуре данного синдрома, наряду с медуллярным раком щитовидной железы, ФХЦ занимает одно из последних мест, что может затруднять диагностику и вводить в заблуждение даже опытного врача. Основная сложность заключается в топическом обнаружении очага aberrантной продукции АКТГ. В настоящее время при сомнительных результатах топической диагностики (малый размер/отсутствие аденомы гипофиза) существует возможность проведения селективного забора крови из нижних кавернозных синусов — метода, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью (94–96% и 100% соответственно) и направленного на дифференциальную диагностику болезни Иценко-Кушинга (БИК) с АКТГ-эктопией.

В связи с тем, что пациенты с подобной патологией нуждаются в более широком спектре диагностических исследований и незамедлительном лечении с учетом fulminантного и прогрессирующего течения, считаем важным поделиться собственным опытом ведения пациента с диагнозом «АКТГ-продуцирующая феохромоцитома».

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Н., 31 год, обратилась в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на общую и мышечную слабость, выраженную потливость, снижение памяти, нарушение речи, повышение уровня глюкозы капиллярной крови максимально до 9,7 ммоль/л, избыточную жажду, повышение уровней артериального давления максимально до 200/100 мм рт.ст., изменение внешности (округление лица, появление темных волос на лице, сыпи в области лица и зоны декольте), судороги в нижних конечностях.

Согласно анамнезу, пациентка считает себя больной с лета 2021 г., когда стала отмечать повышение АД до 200/100 мм рт.ст. Эпизоды повышения АД связывала с постоянным стрессом после рождения первого ребенка (2019 г.). Медикаментозная терапия не назначалась. Самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным до осени 2022 г. 24.09.2022 пациентка перенесла приступ с потерей памяти, нарушениями речи. 28.09.2022 госпитализирована в областную клиническую больницу. В ходе госпитализации заподозрена болезнь Иценко-Кушинга/АКТГ-эктопированный синдром. По данным лабораторных исследований: кортизол — 1178,0 нмоль/л (171–536), АКТГ — 168,7 пг/мл (5,0–60,0), ТТГ — 1,25 мкМЕ/мл (0,27–4,2), св.Т4 — 14,1 пмоль/л (12,0–22,0), пролактин — 122,0 мМЕ/л (127–637), альдостерон — 93,2 пг/мл (0–199); ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона — кортизол в 08:00 — 892,8 нмоль/л (норма — менее 50). Гликемия перед едой — 7,65–9,76 ммоль/л. По данным МРТ головного мозга, очаговых патологических изменений не выявлено, на МСКТ надпочечников — сегментарная гиперплазия левого надпочечника.

Таблица 1. Данные лабораторных исследований, выполненных при исходном обследовании и после консервативного лечения

Показатель	При исходном обследовании	3 нед. после инъекции ланреотида, 2 нед. после приема кетоназола	6 месяцев после операции	Референсные значения
АКТГ утро (пг/мл)	313	243	51,02	7,2–63,3
АКТГ вечер (пг/мл)	204	-	14,47	2–25,5
Кортизол утро (нмоль/л)	2588	4933	444,4	171–536
Кортизол вечер (нмоль/л)	1548	-	-	64–327
Кортизол свободный в вечерней слюне (нмоль/л)	220	-	0,5	0,5–9,65
Кортизол свободный суточной мочи (нмоль/сут)	12 332	>35 000	111,8	100–379
Метанефрин суточной мочи (мкг/сут)	1122,9	-	83,81	25–312
Норметанефрин суточной мочи (мкг/сут)	1039,11	-	146,37	35–445
Хромогранин А (нмоль/л)	3,50	-	0,7	<2
Глюкоза венозной плазмы, натощак (ммоль/л)	11,34	-	4,5	3,1–6,1
Гликированный гемоглобин (%)	7,4	-	5,2	4–6
Калий (ммоль/л)	3,5	-	5,2	3,5–5,1

Госпитализирована в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для обследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении: состояние средней тяжести. Отмечается изменение внешности: лунообразное лицо, матронизм, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу — сглаживание очертаний талии, истончение жировой клетчатки и кожи верхних

и нижних конечностей, гирсутизм (рост жестких темных волос в области подбородка и над верхней губой), пустулезная сыпь в области шеи, зоны декольте, плечевого пояса и верхней половины спины. АД — 180/90 мм рт.ст., ЧСС — 89 уд/мин.

В ходе обследования в стационаре подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Данные гормональных исследований представлены в таблице 1.

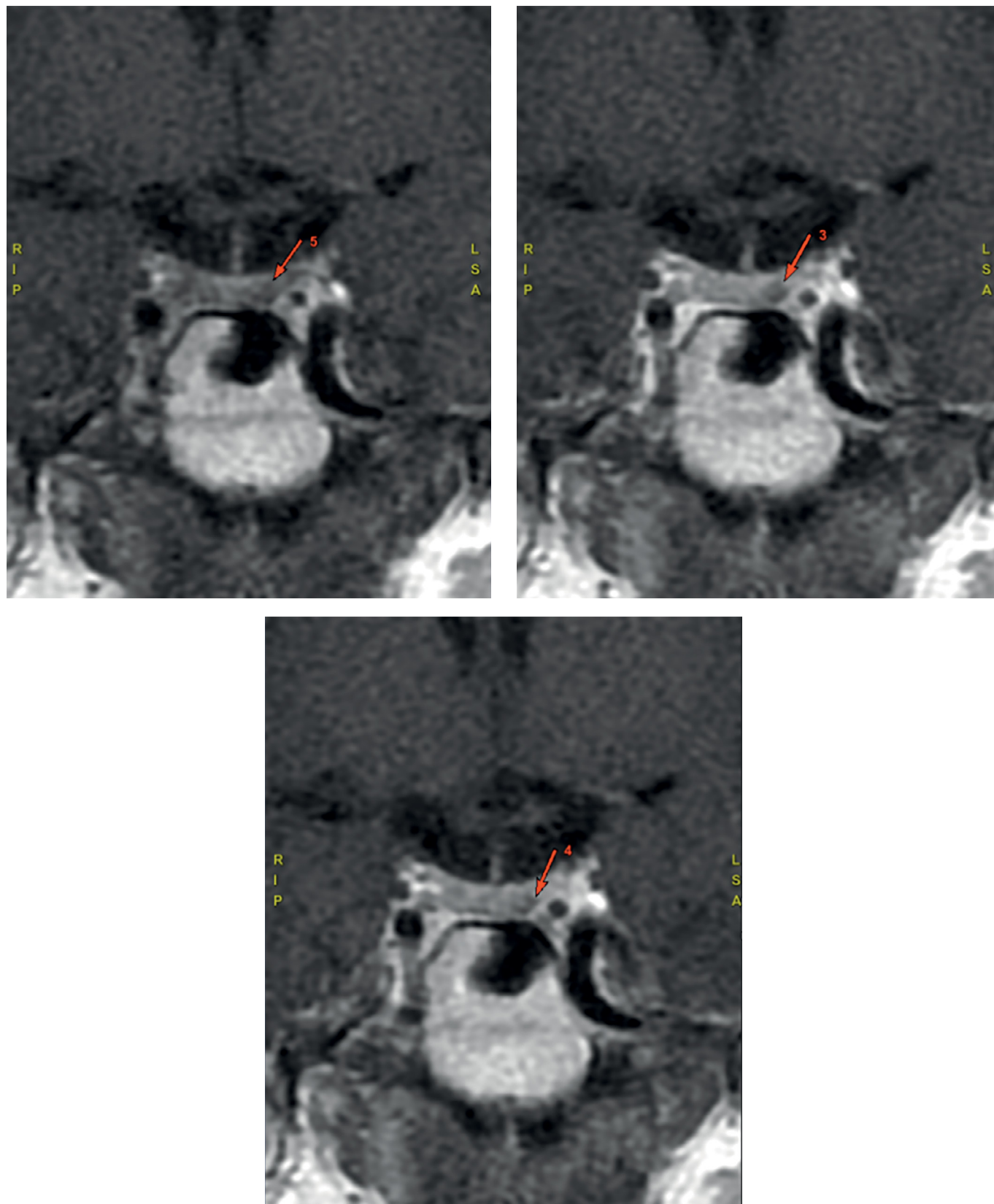


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография гипофиза — стрелками указана микроаденома задней части аденогипофиза.

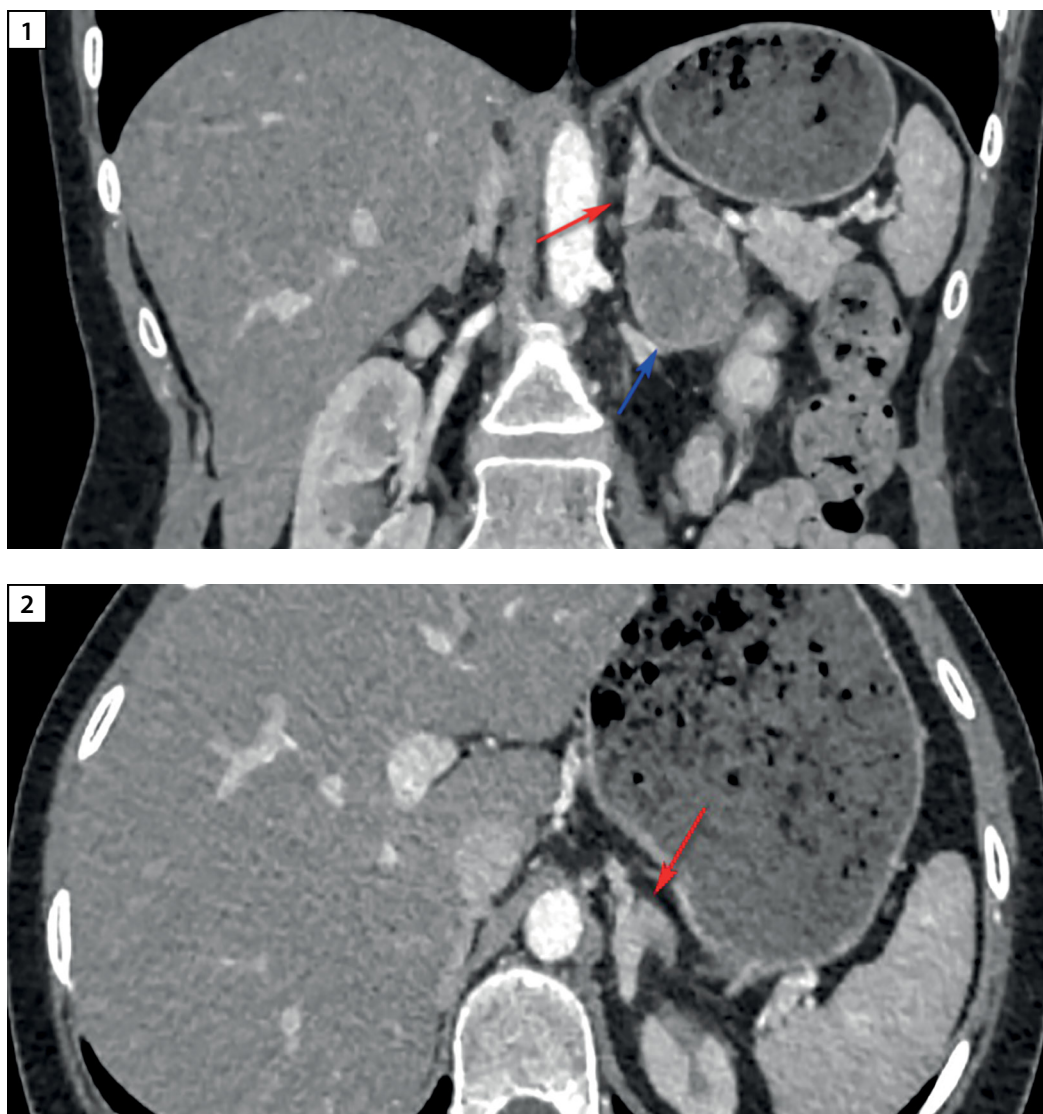


Рисунок 2. Визуализация левого надпочечника на МСКТ органов забрюшинного пространства: 1 — красная стрелка указывает на левый надпочечник, синяя стрелка — на опухолевое образование; 2 — красная стрелка указывает на левый надпочечник.

В биохимическом анализе крови зарегистрирована тяжелая гипокалиемия: калий — 1,9 ммоль/л (3,5–5,1). Пациентка ощущала выраженную мышечную слабость, тахикардию, периодические болезненные судороги в мышцах нижних конечностей. В рамках симптоматического лечения проводилась инфузионная терапия 4% раствором калия хлорида в объеме 240 мг/сут в течение недели, инициирован прием калий-сберегающих диуретиков (спиронолактон 300 мг/сут) и калий-содержащих таблетированных препаратов (Калинор: калия цитрат 1,56 г 3 раза в сутки), на фоне чего удалось постепенно нормализовать и стабилизировать калий крови на уровне: 3,5–4,59 ммоль/л. На фоне коррекции уровня калия крови несколько уменьшились проявления мышечной слабости, но выраженные болезненные судороги ног оставались, что требовало применения симптоматической терапии НПВС.

При скрининге осложнений гиперкортицизма, на основании полученных показателей (глюкоза венозной плазмы крови натощак, гликированный гемоглобин — указаны в табл. 1), пациентке диагностирован сахарный диабет вследствие эндогенного гиперкортицизма, в связи с чем инициирована инсулинотерапия

в базис-болюсном режиме, достигнуты целевые показатели гликемии.

При установке АКТГ-зависимого характера ЭГ для дифференциальной диагностики БИК и АКТГ-эктопированного синдрома проведено МРТ-исследование головного мозга с контрастированием, которое выявило микроаденому задней части аденогипофиза размерами 3х3,5 мм (рис. 1).

Для определения источника секреции АКТГ пациентке выполнен двусторонний селективный забор венозной крови из нижних каменных синусов (табл. 2), который показал отсутствие градиента секреции АКТГ: максимальный градиент справа составил 1,15, слева — 1,10. Анализ градиента пролактина и уровня постановки катетеров позволил исключить возможность технической ошибки.

Проведен поиск источника эктопии. МСКТ легких и средостения не обнаружило патологических образований. В свою очередь, МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства подтвердила образование левого надпочечника овальной формы (рис. 2) размерами 37х30х46 мм, злокачественного фенотипа (плотностью 42/49/69/60 Hounsfield units (HU) в нативную/

Таблица 2. Результаты забора крови из нижних каменистых синусов

АКТГ							
Время	Правый синус	Левый синус	Периферия	Градиент АКТГ между центром и периферией		АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение	
				Справа	Слева	Справа	Слева
-5 мин	270,2	244,6	235,7	1,146	1,038	0,257	0,581
0 мин	234,6	256,8	232,8	1,008	1,103		
+3 мин	256,1	251,9	241,5	1,06	1,043		
+5 мин	254,6	243,5	222,5	1,144	1,094		
+10 мин	248	246,8	237,6	1,044	1,039		
Пролактин							
-5 мин	809,6	344,9	181,7	4,456	1,898		

Максимальный градиент АКТГ между центром и периферией — 1,146 справа; АКТГ/пролактин — нормализованное соотношение составило: справа — 0,257, слева — 0,581. Результаты свидетельствовали в пользу внегипофизарного генеза гиперкортицизма.

артериальную/венозную/отсроченную (15 мин) фазы контрастирования соответственно, абсолютный индекс вымывания (APW) — 33%, относительный индекс вымывания (RPW) — 13%; нерезкая диффузная гиперплазия обоих надпочечников. Образование левого надпочечника расценено как очаг эктопической секреции АКТГ.

Учитывая наличие высокоплотной опухоли надпочечника, также принимая во внимание тот факт, что паранеопластическая секреция АКТГ может быть обусловлена наличием ФХЦ, проведено определение метилированных производных катехоламинов в суточной моче. По данным лабораторного анализа: метанефрин — 1122,9 мкг/сут (25–312), норметанефрин — 1039,11 мкг/сут (35–445), хромогранин А — 3,50 нмоль/л (<2 нмоль/л), что свидетельствовало о наличии ФХЦ.

В рамках предоперационной подготовки, для исключения возникновения неуправляемой гемодинамики при удалении хромоаффинной опухоли, проводилось лечение альфа- и бета-адреноблокаторами (доксазозин 6 мг/сут, биспролол 10 мг/сут).

Таким образом, ФХЦ левого надпочечника расценена как эктопический очаг секреции АКТГ.

Дополнительно проведена сцинтиграфия с Тс-99-Тектритидом — на полученных планарных сцинтиграммах (всего тела) достоверных признаков патологического очагового накопления РФП не определялось. При ОФЭКТ-КТ брюшной полости и частично органов грудной клетки: из латеральной ножки левого надпочечника исходит образование мягкотканной плотности размерами 39х30х49 мм, накапливающее РФП, что подтвердило умеренно-повышенную экспрессию соматостатиновых рецепторов в объемном образовании левого надпочечника (рис. 3).

Лечение

Учитывая тяжесть состояния пациентки, скорость прогрессирования гиперкортицизма, необходимость снижения проявлений осложнений ЭГ и полученных данных сцинтиграфии, произведена попытка воздействия на активность заболевания аналогом сомато-

статина пролонгированного действия Ланреотидом 120 мг подкожно — без эффекта, не возникло снижения секреции АКТГ или кортизола (результаты лабораторных исследований — табл. 1). В течение двух недель до оперативного вмешательства пациентка получала блокатор стероидогенеза — кетоконазол по 600 мг/сут, что также не оказало положительного влияния на уровень кортизола. В динамике наблюдения уровень свободного кортизола в суточной моче повышался в геометрической прогрессии с 12 332 до >35 000 нмоль.

У пациентки имелись жизненные показания к проведению оперативного лечения, обусловленные большими размерами и высокой плотностью образования левого надпочечника, а также выраженной сочетанной гормональной активностью (АКТГ+катехоламины). Пациентке проведена левосторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Макро- и микропрепараты левого надпочечника с опухолью представлены на рисунке 4. В послеоперационном периоде надпочечниковая недостаточность не была зарегистрирована, однако зафиксировано падение уровня АКТГ (табл. 3), в связи с чем в течение первых 6 суток проводилась терапия глюкокортикостероидами (гидрокортизон 20 мг утром, 10 мг в обед, 10 мг в 16:00). Вследствие выраженной гипокалиемии (табл. 3) в послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия препаратами калия в сочетании со спиронолактоном 300 мг/сут. Результат калия перед выпиской — в пределах референса (4,43 ммоль/л). После операции отменена гормональная, гипотензивная, базис-болюсная инсулинотерапия в связи с достижением индивидуальных целевых значений АД и гликемии. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная, обезболивающая, антитромботическая терапия. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Удаленное новообразование левого надпочечника было представлено единым узлом буро-коричневого цвета диаметром до 3 см (рис. 4). При гистологическом исследовании определялась опухоль солидного и гнездового строения из хромоаффинных клеток с оксифильной цитоплазмой. На 10 полей зрения выявлен 1 митоз

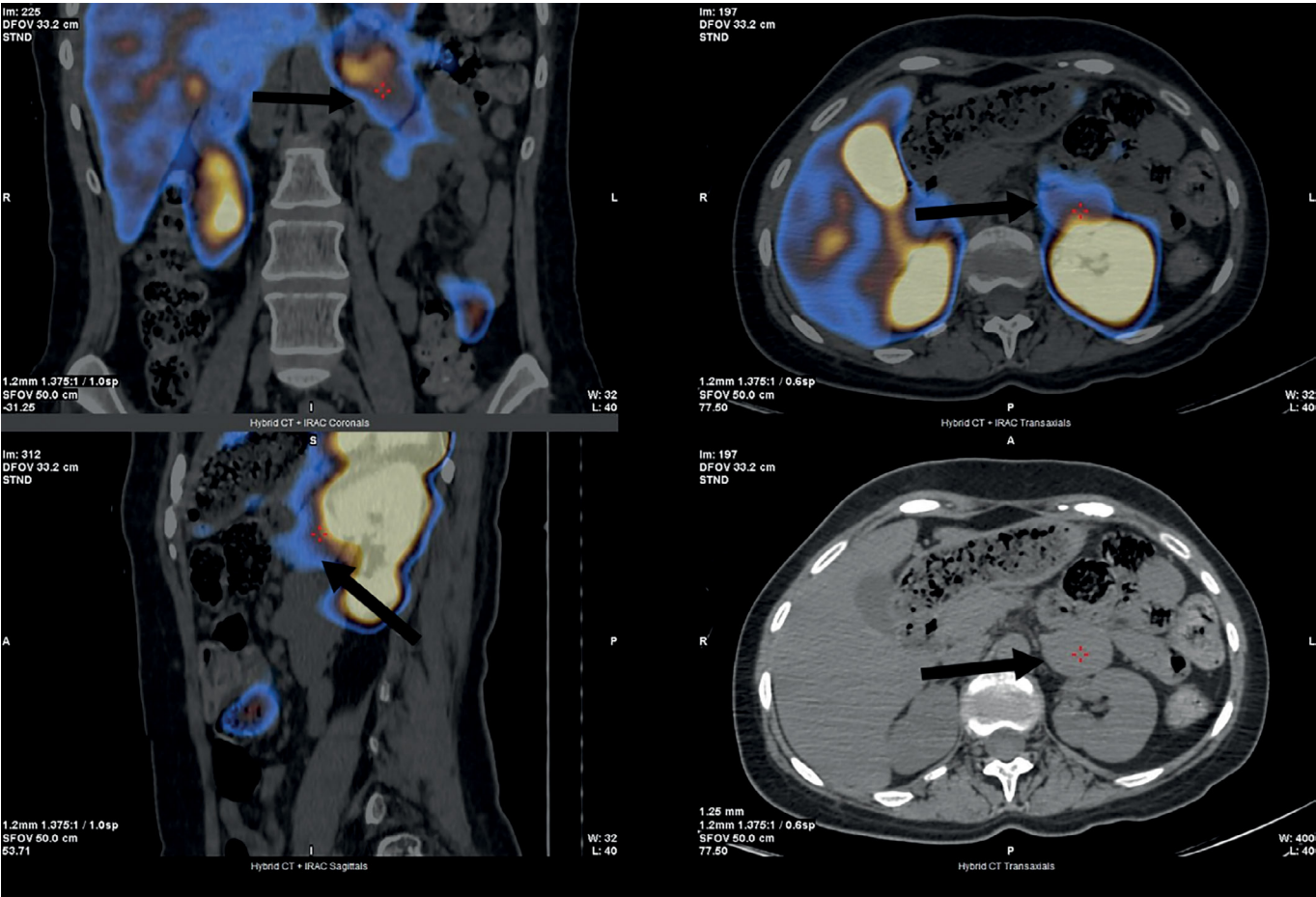


Рисунок 3. Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия с Тс-99-Тектритидом в режиме «все тело», стрелочками указано новообразование левого надпочечника.

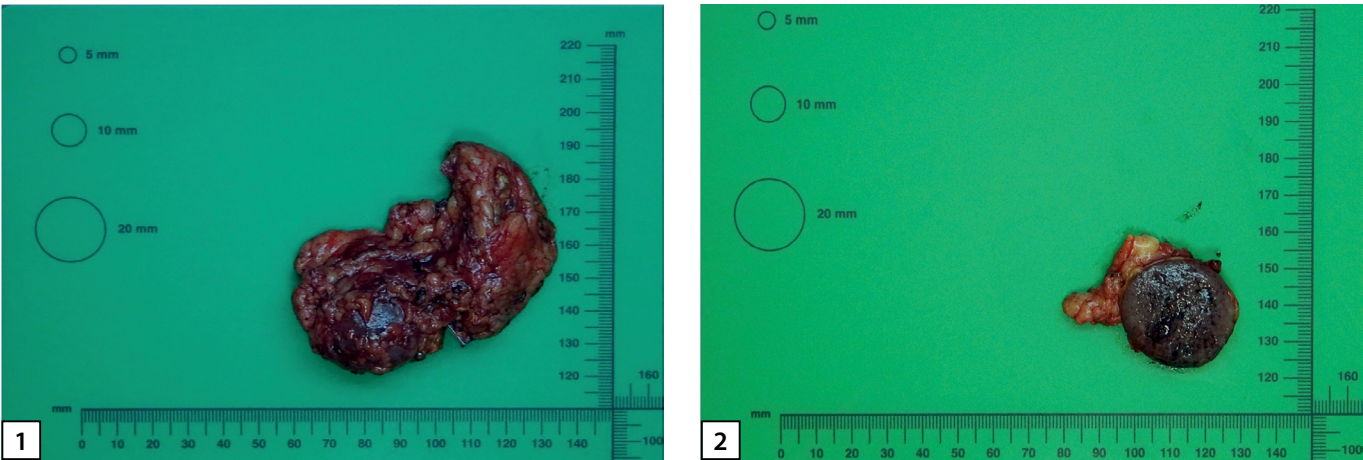


Рисунок 4. Макропрепарат левого надпочечника с опухолью: 1 — макровид левого надпочечника с опухолью, 2 — макровид левого надпочечника с опухолью на разрезе.

Таблица 3. Данные лабораторных исследований, выполненных после операционного вмешательства

Показатель	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	6-е сутки	6 меся- цев	Референсные значения
АКТГ утро (пг/мл)	45,23	11,3	6,37	31,98	51,02	7,2–63,3
АКТГ вечер (пг/мл)	-	2,28	-	-	14,47	2–25,5
Кортизол утро (нмоль/л)	-	574,9	-	-	444,4	171–536
Кортизол свободный вечерней слюны (нмоль/л)	-	104,7	-	-	0,5	0,5–9,65
Калий	2,51	3,66	3,84	4,43	5,25	3,5–5,1

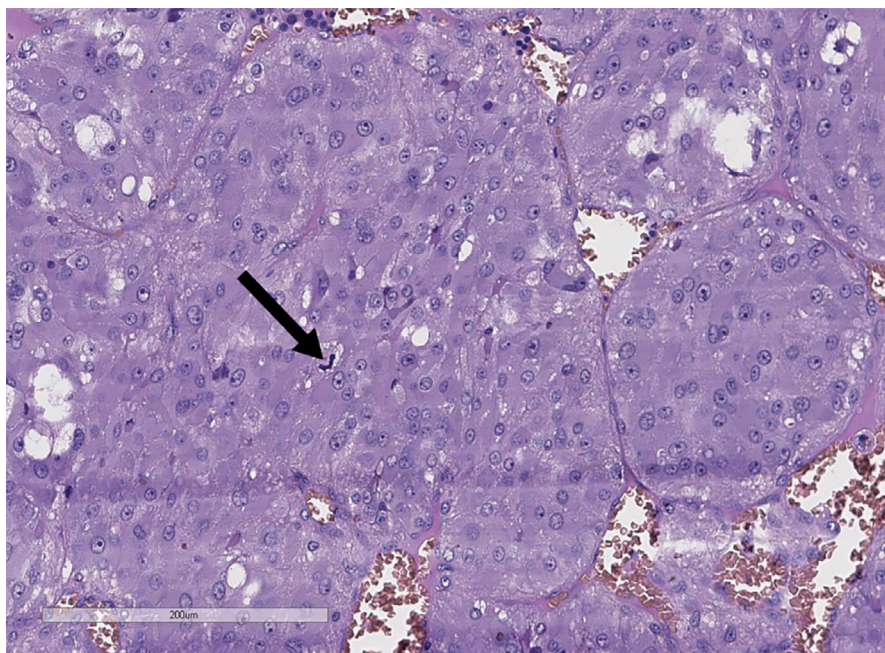


Рисунок 5. Гистологическое строение феохромоцитомы левого надпочечника (стрелкой показан митоз), гематоксилин-эозин, 200х.

(рис. 5). При проведении иммуногистохимического исследования в опухоли выявлена диффузная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, АКТГ (рис. 6). Для оценки рецепторного статуса опухоли выполнена оценка экспрессии рецепторов соматостатина 2А типа (SSTR 2A) — 2 балла. Индекс пролиферации (Ki67) менее 5%. Учитывая результаты гистологического и иммуногистохимического исследований, поставлен диагноз феохромоцитомы, секретирующей АКТГ.

Пациентке проведено полное секвенирование экзона на платформе Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.), средняя глубина покрытия — 249х, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10х — 99%. Однако в материале не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов, а также вариантов с неизвестной клинической значимостью, объясняющих причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне.

При госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МР через 6 месяцев после оперативного лечения отмечено обратное перераспределение подкожно-жировой клетчатки (исчезли надключичные подушечки, климактерический горбик, уменьшилась окружность живота), прекратился рост волос в области подбородка и над верхней губой, уменьшились проявления угревой сыпи, пациентка обратила внимание, что сыпь увеличилась в течение месяца после операции, а затем постепенно начала уменьшаться. Антигипертензивная терапия отменена в раннем послеоперационном периоде, потребность в сахароснижающей терапии посредством инсулина снизилась через 2 месяца, что потребовало отмены инсулинотерапии. Трудоспособность пациентки восстановилась через 2 месяца после оперативного вмешательства.

Лабораторное исследование показало нормализацию уровней АКТГ, кортизола и метилированных катехоламинов (табл. 1). По результатам МСКТ забрюшинного пространства с контрастным усилением, объемные образования не визуализировались: левый надпочечник

удален, в ложе послеоперационные изменения, регионарные л/у не увеличены; правый надпочечник не утолщен, тело до 4 мм, ножка до 3 мм, дополнительных образований нет, регионарные л/у не увеличены.

Следовательно, у пациентки подтверждена клиническая и биохимическая ремиссия заболевания при отсутствии медикаментозной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

АКТГ-эктопированный синдром при ФХЦ — достаточно редкое явление, которое может привести к летальному исходу при отсутствии своевременной диагностики. Патогенез формирования АКТГ-эктопии не до конца изучен. Одна из причин возникновения эктопической секреции АКТГ в ФХЦ или в другой НЭО — активация некоторых генов. В частности, активация гена проопиомеланокортина (ПОМК) — предшественника АКТГ, что приводит к избыточной секреции последнего. Yuji Tanii и соавт. в своем исследовании обнаружили увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) фермента PC2 в АКТГ-эктопических опухолях в 32 раза по сравнению с уровнем экспрессии при БИК [12]. Указанный фермент способствует синтезу α-меланоцитстимулирующего гормона из АКТГ, это приводит к кожной пигментации у данной категории пациентов, что, однако, отсутствовало у нашей пациентки. Наряду с вышеописанным исследователи отметили чрезмерную экспрессию мРНК гена *IKZF1* у пациентов с АКТГ-ЭС (экспрессия мРНК превышала в 65 раз таковую при БИК).

В патогенезе формирования ФХЦ различают два ведущих кластера генетических мутаций [15, 16]. Первый кластер составляют мутации генов *HIF2A*, *PHD2*, *VHL*, *SDHX*, *IDH*, *MDH2* и *FH*. Во втором кластере объединены генетические мутации, ассоциированные с нарушенной активацией сигнального пути киназы, как, например, мутации генов *RET*, *NF1*, *KIF1Bβ*, *MAX* и *TMEM127* [14]. Исследователями были обнаружены мутации генов, предрасполагающие к развитию ФХЦ и параганглиомы. К ним относят мутации

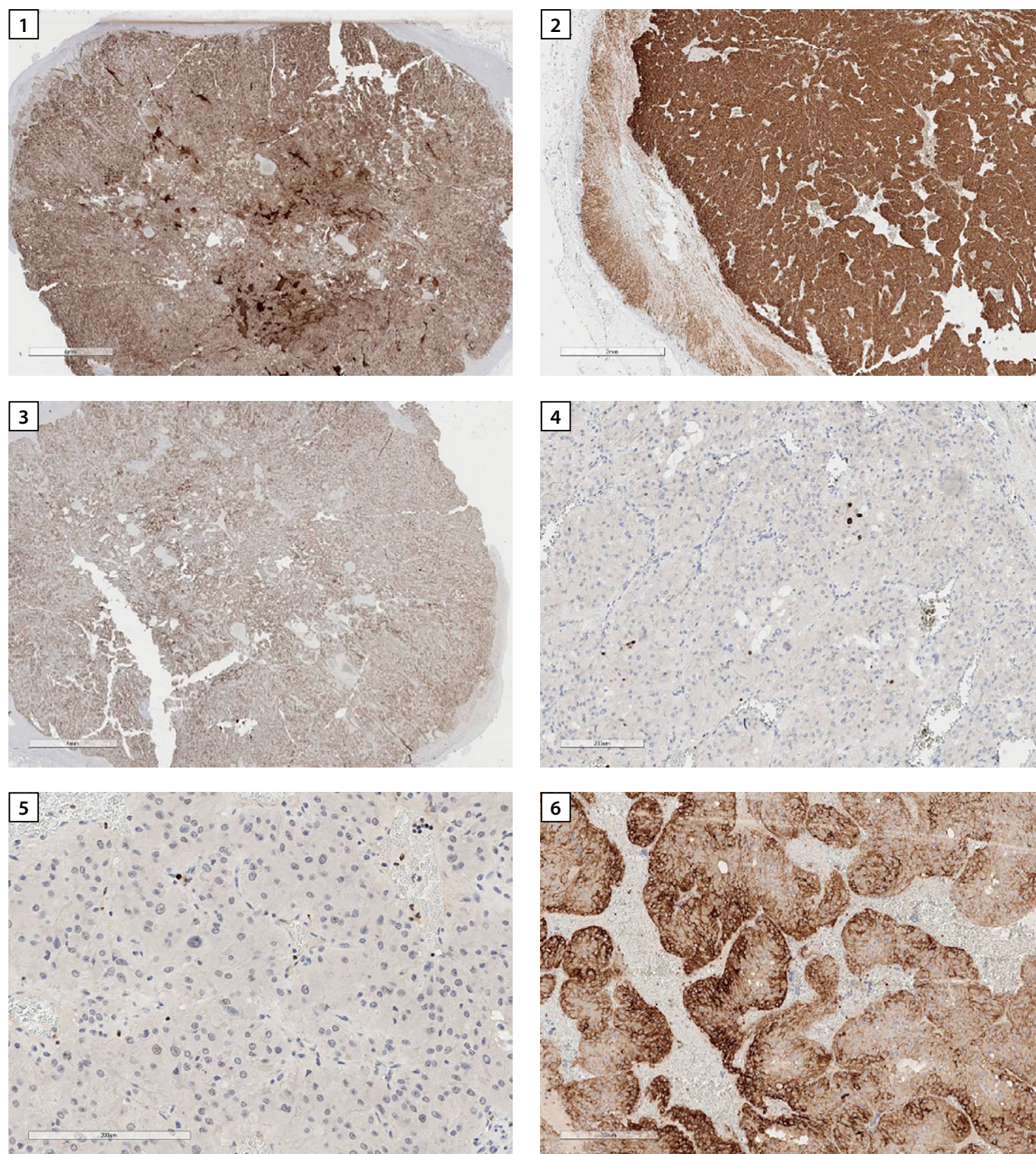


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование: 1 — диффузная экспрессия хромогранина А, 4х; 2 — диффузная экспрессия синаптофизина, 2х; 3 — экспрессия АКТГ, 4х; 4 — уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki67 составляет до 5%, 200х; 5 — при определении митотической активности с фосфогистоном определяется 4 митоза на 50 радиусе поля зрения (РПЗ), 200х; 6 — экспрессия рецепторов соматостатина 2А типа (SSTR 2A) — 2 балла, 300х.

в генах *GDNF*, *H-ras*, *K-ras*, *GNAS*, *CDKN2A*, *p53*, *BAP1* и *BRCA 1* и 2 [8, 15, 16]. Соматические мутации были найдены только в гене *HRAS* [16], в свою очередь герминальные мутации выявлены в генах *SDHA*, *SDHC*, *SDHAF2*, *FH*, *KIF1β* и *TMEM127* [8, 15]. Однако, как указано выше, при полном секвенировании экзона нашей пациентки патогенных и вероятно патогенных вариантов не обнаружено.

Elliott PF и соавт. провели метаанализ АКТГ и/или КРГ-секретирующих феохромоцитом за период с 1966 по 2019 гг. [13]. Исследование включало в себя 99 случаев,

среди которых 96 пациентов имели клинические и биохимические признаки гиперкортицизма. Среди клинических проявлений артериальная гипертензия имела место у 87 (93%), около половины пациентов имели сахарный диабет, примерно у четверти наблюдались симптомы психических нарушений. В дооперационном периоде медиана уровня АКТГ — 62,8 пмоль/л, медиана утреннего кортизола — 1399 нмоль/л, медиана суточной экскреции свободного кортизола с мочой — 5500 нмоль/сут. Более того, по результатам метаанализа, у 6 пациентов (12%)

опухоли были диагностированы как часть синдрома множественных эндокринных неоплазий 2а.

За 30 лет практики в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МР находилось на стационарном лечении 6 больных с подобной патологией [4, 5, 7]. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 5 лет, при этом у всех отмечались следующие клинические симптомы манифестной формы СК: перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, матронизм, «климактерический» горбик, надключичные подушечки, сахарный диабет, вызванный гиперкортицизмом, стероидная миопатия, артериальная гипертензия, вторичный остеопороз, гипокалиемия, у одной из пациенток наблюдалось резкое снижение иммунного статуса, проявляющееся рецидивирующим герпесом в области носогубного треугольника, двусторонним конъюнктивитом и пневмонией. У всех пациентов в ходе обследования отмечались высокие уровни АКТГ (медиана АКТГ — 246 пг/мл) и кортизола вечерней крови (медиана кортизола — 1649 нмоль/л), у всех, кроме одного, регистрировалось повышение метилированных катехоламинов в суточной моче (метанефрин — 1481 мкг/сут, норметанефрин — 735 мкг/сут). По данным методов топической диагностики (МСКТ забрюшинного пространства), у всех было выявлено образование левого надпочечника диаметром от 1,8 до 4,3 см нативной плотностью от 19 до 38 НУ. Всем больным выполнена односторонняя адреналэктомия с соответствующей предоперационной подготовкой (альфа- и бета-адреноблокадой). В послеоперационном периоде развилась вторичная надпочечниковая недостаточность, вследствие чего пациенты нуждались в назначении заместительной терапии глюкокортикоидами. При морфологическом исследовании удаленных новообразований одно было представлено феохромоцитомой с выраженной кистозной трансформацией и сохранной тканью на периферии, остальные опухоли представляли собой солидные узлы и имели гистологическое строение феохромоцитомы. При иммуногистохимическом исследовании в одном наблюдении выявлена очаговая экспрессия АКТГ (около 30% клеток), в других же отмечалась интенсивная диффузная экспрессия. Индекс пролиферации Ki-67 был невысок во всех новообразованиях и не превышал 4%. Кроме того, в ткани ФХЦ выявлено наличие рецепторов соматостатина 2 или 5 подтипов (PCST2, PCST5), а в 1 случае — их сочетание.

Особенностью течения заболевания у нашей пациентки является стремительное развитие гиперкортицизма (несколько месяцев) со связанными с ним тяжелыми осложнениями в виде рефрактерной гипокалиемии, сахарного диабета, обусловленного эндогенным гиперкортицизмом, снижения массы тела, миопатии, высоких уровней АКТГ и кортизола. У пациентки присутствовала классическая триада симптомов ФХЦ: высокоамплитудное повышение АД, учащенное сердцебиение и повышенная потливость. Из сопутствующих симптомов отмечались тремор и тревожное состояние, АГ стала первым признаком заболевания. Проявления ЭГ манифестировали отсроченно, только через год, что характерно для АКТГ-продуцирующей ФХЦ. Однако степень и стремительность нарастания признаков гиперкортицизма привела к тяжелому состоянию пациентки уже через 1,5 месяца после своего появления.

В данном клиническом случае наблюдалась тяжелая гипокалиемия, потребовавшая назначения не только приема таблетированных форм, но и инфузионной терапии препаратами калия. Как правило, гипокалиемия наблюдается у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, однако снижение уровня калия в организме может быть обусловлено тяжелым течением гиперкортицизма. По данным метаанализа Elliot PF и соавт., у пациентов с АКТГ-ЭС в ФХЦ наблюдалась гипокалиемия со средним значением калия в сыворотке крови 2,7 ммоль/л. Патогенез данного состояния обусловлен активацией минералокортикоидных рецепторов кортизолом. Уровни натрия и калия в организме регулируются альдостероном, опосредованно минералокортикоидными рецепторами почек. Сродство глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов к кортизолу равное. Тем не менее, несмотря на более высокую концентрацию кортизола в крови, чем концентрация альдостерона, минимальные колебания уровня последнего изменяют натрий-калиевый баланс. Это обусловлено действием внутриклеточного фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, посредством которой кортизол превращается в неактивный кортизон, предохраняя этим минералокортикоидные рецепторы от взаимодействия с кортизолом. При высоком уровне кортизола в крови данный защитный механизм нарушается. Активация минералокортикоидных рецепторов кортизолом влечет за собой увеличение АД, повышение внеклеточного объема жидкости, а также гипокалиемию [9, 10]. Несвоевременная коррекция гипокалиемии может привести к различным нарушениям сердечной деятельности вплоть до внезапной смерти от остановки сердца.

Согласно литературе, у больных, страдающих от синдрома гиперкортицизма, отмечаются такие симптомы, как психическая астения, расстройства настроения в виде депрессивных или маниакальных состояний, сенестопатии, ипохондричность, снижение или полное отсутствие полового влечения, усиление аппетита и жажды, нарушение сна [17]. Хотя в литературе описана многообразная клиническая симптоматика психических нарушений при синдроме гиперкортицизма, у нашей пациентки не наблюдалось ярко выраженных симптомов, отмечались нарушения в виде тревожности, снижения памяти и способности к концентрации, депрессии, вероятнее всего, это было связано с быстрым развитием развернутой клинической картины.

Поиск источника АКТГ-продукции при наличии образований в различных эндокринных органах иногда может быть весьма затруднительным. Диагностика АКТГ-ЭС состоит из трех этапов: подтверждение гиперкортицизма, дифференцировка между АКТГ-зависимой и АКТГ-независимой формами, а также между гипофизарной и внегипофизарной секрецией АКТГ [3, 6]. В данном клиническом случае, с учетом наличия у пациентки микроаденомы гипофиза, селективный забор крови из нижних каменных синусов являлся первостепенным для определения генеза продукции АКТГ. Насколько известно, уровень гиперсекреции АКТГ пропорционален размерам аденомы гипофиза, в то время как у нашей пациентки такой взаимосвязи обнаружено не было. Данный факт позволил заподозрить другой источник избыточной секреции АКТГ. Гиперпластические процессы в надпочечниках нередки

при АКТГ-эктопированном синдроме; они обусловлены выраженной стимуляцией коркового слоя надпочечников высокими уровнями АКТГ, как правило, несут диффузный характер — надпочечники увеличены за счет множественных узлов различного размера. В данном клиническом случае показано, что верификация сочетанной гормональной активности высокоплотного образования надпочечника необходима для правильной постановки диагноза и определения спектра необходимой подготовки перед операцией.

У пациентов с АКТГ-ЭС в ФХЦ особую важность имеет предоперационная подготовка. Неуправляемая гемодинамика в интра- и послеоперационном периоде у таких пациентов крайне опасна, поэтому для ее предотвращения необходимо проводить медикаментозную предоперационную подготовку, используя препарат группы селективных α_1 -адреноблокаторов доксазозин в дозе 4–6 мг в сутки. Подготовленность пациентов к оперативному вмешательству определяется критериями эффективности терапии: достижение целевого уровня ЧСС, нормализация АД, ликвидация индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома. Необходимо заблаговременное назначение вышеуказанной терапии. По данным ретроспективных исследований, α -адреноблокаторы должны быть назначены минимум за 7 дней до операции [3, 4].

Помимо адренергической блокады, достижение эукортицизма перед оперативным вмешательством имеет чрезвычайно важное значение, поскольку позволяет уменьшить/нивелировать метаболические, сердечно-сосудистые, костно-мышечные и др. осложнения, связанные с высоким уровнем кортизола. Согласно клиническим исследованиям, имеются данные об эффективности применения аналогов соматостатина для снижения гиперсекреции АКТГ эктопическими очагами. Так, в 2021 г. описано успешное применение октреотида пролонгированного действия у молодой женщины с тяжелым течением эктопического синдрома АКТГ [11]. Пр продемонстрированная данными сцинтиграфии с ^{99}Tc -тетроксидом гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов позволила предположить возможность использования препарата аналогов соматостатина для снижения секреции АКТГ. Но после введения ланреотида длительного действия уменьшения уровней АКТГ и кортизола не последовало. Такое отсутствие эффекта может быть обусловлено как высокой активностью гормональной секреции, так и отсутствием сопряженности экспрессируемых рецепторов с пострецепторными путями, управляющими секрецией АКТГ. Второй попыткой уменьшить кортизолемию было назначение блокатора стероидогенеза кетоконазола, что также не было эффективным, — при контроле кортизола суточной мочи наблюдался только рост концентрации гормона, причем экспоненциальный. Более того, на фоне принимаемой дозы ингибиторов стероидогенеза отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз.

На сегодняшний день основным методом лечения АКТГ-эктопии остается радикальное хирургическое лечение очага гиперпродукции [1]. В отдельных случаях требуется двусторонняя адреналэктомия. В нашем клиническом случае хирургическое лечение привело к быстрому регрессу основных симптомов и стойкой

ремиссии, что позволило отменить медикаментозные препараты.

После удаления феохромоцитомы наблюдалась транзиторная надпочечниковая недостаточность с быстрым восстановлением секреции гипофизарного АКТГ и достаточной секрецией кортизола в контралатеральном надпочечнике, в связи с чем пациентка выписана без заместительной терапии глюкокортикостероидами. Вторичная надпочечниковая недостаточность, развившаяся в раннем послеоперационном периоде, является критерием радикальности проведенного оперативного вмешательства [1, 2]. Вышеуказанный процесс происходит вследствие длительной чрезмерной кортизолемии, которая, блокируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, нарушает механизм отрицательной обратной связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортицизма с необходимостью последовательного использования диагностических проб, сложных инструментальных и инвазивных методик. Патогенетическая особенность эктопической секреции АКТГ из феохромоцитомы с созданием высоких концентраций гормона на уровне его действия в надпочечниках обусловила фульминантное развитие заболевания и его жизнеугрожающих осложнений, коррекция которых стала отдельной трудной задачей предоперационной подготовки. Относительно непродолжительное существование гиперкортицизма у пациентки не привело к подавлению обратной отрицательной связи гипоталамус-гипофиз-надпочечники, и необходимости в назначении заместительной терапии глюкокортикостероидами не было, а за 6 месяцев динамического наблюдения отмечен регресс всех осложнений заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Усеинова З.Т. — сбор и обработка материала, написание статьи; Пигарова Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Бельцевич Д.Г. — внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Шевз А. — сбор и обработка материала, написание статьи; Дзеранова Л.К. — внесение правок и одобрение финальной версии рукописи; Ситкин И.И. — интерпретация результатов; Тарбаева Н.В. — интерпретация результатов; Дегтярев М.В. — интерпретация результатов; Хайриева А.В. — интерпретация результатов; Бондаренко Е.В. — интерпретация результатов, внесение правок в финальную версию рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):R29-R58. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0877>
2. Кузнецов Н.С., Латкина Н.В., Добрева Е.А. АКТГ-эктопированный синдром: клиника, диагностика, лечение // *Эндокринная хирургия*. — 2012. — Т. 6. — №1. — С. 24-36
3. 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
4. Кузнецов Н.С., Марова Е.И., Латкина Н.В., и др. АКТГ-продуцирующая феохромоцитома. Клинический случай // *Эндокринная хирургия*. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 43-50
5. Марова Е.И., Воронкова И.А., Лапшина А.М., и др. Феохромоцитома с эктопической продукцией АКТГ: разбор клинических случаев // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №3. — С. 46-52
6. Gabi JN, Milhem MM, Tovar YE, Karem ES, Gabi AY, Khthir RA. Severe Cushing Syndrome Due to an ACTH-Producing Pheochromocytoma: A Case Presentation and Review of the Literature. *J Endocr Soc*. 2018;2(7):621-630. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00086>
7. Ершова Е.В., Сенюшкина Е.С., Трошина Е.А. АКТГ-эктопированный синдром у пациента без верифицированной опухоли // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — №3. — С. 59-64
8. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108-119
9. Seckl JR. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(6):597-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.09.001>
10. David GG, Dolores S. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 8 edition. 2021.p. 461-462
11. Гусейнова Р.М., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Лечение АКТГ-эктопированного синдрома октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №2. — С. 180-188
12. Tani Y, Sugiyama T, Izumiyama H, et al. Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between nonpituitary and pituitary ACTH-secreting tumors. *Endocrine Journal*. 2011;58:297-303
13. Elliott PF, Berhane T, Ragnarsson O, Falhammar H. Ectopic ACTH- and/or CRH-Producing Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):598-608. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa488>
14. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. Феохромоцитома // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/feohromotsitoma>
15. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-1942
16. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):101-111
17. Косенко Н.А., Цыганков Б.Д., Косенко В.Г., и др. Психические нарушения при эндокринопатиях // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2014. — №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihicheskie-narusheniya-pri-endokrinopatiyah>

Рукопись получена: 21.09.2023. Одобрена к публикации: 02.11.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Усеинова Зера Тавридовна [Zera T. Useinova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3684-818X>; e-mail: zera.useinova3@gmail.com

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

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., проф. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Шевз Анастасия [Anastassia Chevais, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; SPIN-код: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

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

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

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

Хайриева Ангелина Владимировна [Angelina V. Khairieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-5918>; SPIN-код: 4516-8297; e-mail: komarito@mail.ru

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; SPIN-код: 77257831; e-mail: germed@mail.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Усеинова З.Т., Пигарова Е.А., Бельцевич Д.Г., Шевэ А., Дзеранова Л.К., Ситкин И.И., Тарбаева Н.В., Хайриева А.В., Дегтярев М.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Бондаренко Е.В. Фульминантный гиперкортицизм вследствие АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 55-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13374>

TO CITE THIS ARTICLE:

Useinova ZT, Pigarova EA, Bel'tsevich DG, Chevais A, Dzeranova LK, Sitkin II, Tarbaeva NV, Khairieva AV, Degtyarev MV, Platonova NM, Troshina EA, Bondarenko EV. Fulminant hypercorticism due to ACTG producing pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):55-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13374>



ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВА ОЖИРЕНИЯ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

© Р.М. Гусейнова*, А.В. Доровских, О.В. Васюкова, Е.А. Шестакова, П.Л. Окорочков, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Ключевая проблема при лечении пациентов с ожирением — отсутствие долгосрочного результата, достигнутого при снижении массы тела. С одной стороны, это объясняется низкой комплаентностью пациентов и отсутствием самоконтроля в питании и физической активности, с другой — многочисленными физиологическими механизмами, не поддающимися осознанному контролю. Текущие исследования показывают, что попытки снижения массы тела стимулируют активацию адаптационных биологических механизмов, препятствующих дальнейшему ее снижению.

Несмотря на существующее множество методов лечения, лишь небольшое число пациентов способны достичь значимого (хотя бы 5–7%) снижения массы тела и поддерживать результат в дальнейшем. В большинстве случаев наблюдается возврат к исходным параметрам в среднем за 3–5 лет. Изучение механизмов, способствующих обратному набору массы тела, требует детального изучения для определения новых эффективных стратегий лечения ожирения. В обзоре литературы представлены результаты современных исследований взаимосвязи центральных, периферических и поведенческих патогенетических механизмов, приводящих к рецидиву ожирения, а также предложения по будущим стратегиям их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; рецидив ожирения; обмен веществ; адаптивный термогенез; гормоны; голод; аппетит; диета.

THE CAUSES OF OBESITY RELAPSE AFTER WEIGHT LOSS

© Raisat M. Guseinova*, Anna V. Dorovskikh, Olga V. Vasyukova, Ekaterina A. Shestakova, Pavel L. Okorokov, Natal'ya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The main problem of obesity treatment is the difficulty of long-term weight maintenance. From one point of view, it can easily be explained by patients' low compliance and absence of self-control. From another point of view, body weight is regulated not only by persons will, but also by multiple physiological mechanisms. Moreover, studies demonstrate that the attempts to reduce body weight stimulate the activation of adaptive biological process that block weight reduction.

Despite the variety of obesity treatment methods, only few patients are able to achieve significant (at least 5–7%) weight loss and maintain the result. In most cases people return to the initial weight in about 3–5 years. Therefore it is relevant to study weight regain mechanisms in order to identify new effective obesity treatment strategies.

The objective of this review is to summarize the information about the main issues of central, peripheral and behavioral pathogenic mechanisms which lead to disease relapse after obesity treatment and ideas for future strategies to resolve them.

KEYWORDS: obesity; weight regain; metabolism; adaptive thermogenesis; hormones; hunger; appetite; diet.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При подготовке обзора были использованы следующие полнотекстовые и библиографическо-реферативные базы данных: Национальной медицинской библиотеки США (PubMed, Medline, Google Scholar); научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU и КиберЛенинка (cyberleninka.ru). Поиск источников первичной информации осуществлялся на глубину 27 лет (1995–2022 гг.) по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): ожирение; рецидив ожирения; обмен веществ; адаптивный термогенез; гормоны; голод; аппетит; диета. Сайты издательств Springer, Elsevier и Oxford Academic использовались для доступа к полному тексту статей. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались

логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — клинические исследования, систематические обзоры, книги, метаанализы.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — хроническое прогрессирующее заболевание с тенденцией к рецидиву. В ряде исследований показано, что уже в течение первого года после снижения веса масса тела может достигать исходных значений [1, 2]. В метаанализе 29 долгосрочных исследований более 50% потерянного пациентами веса было восстановлено в течение первых двух лет и более 80% — в течение пяти лет [3].

К настоящему времени механизмы рецидива заболевания недостаточно изучены. На фоне снижения массы тела отмечается биологическая адаптация различных

систем, направленная на возврат к исходному весу. Так, снижение мотивации, несоблюдение рекомендаций по питанию и физической активности с одной стороны, а также неконтролируемые волей метаболические, нейроэндокринные и вегетативные адаптивные реакции — с другой, противостоят поддержанию достигнутых результатов [4–7].

Чаще всего после начала мероприятий по похудению вес интенсивно снижается, однако затем стабилизируется. Это объясняется тем, что изменение основного обмена, происходящее по мере снижения массы тела, ограничивает возможность поддержания адекватного темпа похудения [8]. Период стабилизации массы тела (весовое «плато») важен для получения дальнейших стойких положительных результатов. Тем не менее «плато» нередко переходит в фазу повторного увеличения веса. Такая трансформация может наблюдаться вне зависимости от выбранной тактики лечения ожирения — немедикаментозной, лекарственной или хирургической.

Данный обзор литературы посвящен описанию ключевых патофизиологических механизмов, предопределяющих рецидив ожирения.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ЖКТ

Гормоны ЖКТ — ключевые регуляторы энергетического гомеостаза, которые действуют на центральную нервную систему (ЦНС), контролируя прием пищи. Дефицит калорий активирует мощные компенсаторные гуморальные механизмы, препятствующие похудению. Главную роль в рецидиве ожирения играют физиологические изменения секреции гормонов ЖКТ. Так, в исследовании по оценке динамики гормонов ЖКТ после снижения массы тела на фоне 10 недель сверхгипокалорийного питания циркулирующие уровни анорексигенных гормонов (пептида YY3-36 (PYY), холецистокинина и амилина) существенно снизились по сравнению с исходным значением. Напротив, уровни орексигенных гормонов, таких как грелин, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и панкреатический полипептид (ПП), увеличились. К 52-й неделе у пациентов отмечалась тенденция к увеличению массы тела, однако гормональный дисбаланс и усиленное чувство голода сохранялись [9]. В исследовании, проведенном среди пациентов с ожирением в течение 8 недель в группе, придерживающихся низкокалорийной диеты со средней потерей веса 13% и последующей 52-недельной программой поддержания веса, снижение массы тела ассоциировалось с высокими уровнями циркулирующих постпрандиальных PYY и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [10]. Существуют данные, что у пациентов с ожирением и у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) при снижении веса наблюдается увеличение уровня грелина и усиление чувства голода. Постпрандиальные концентрации ГПП-1, общего PYY и холецистокинина оставались низкими у людей с ожирением в течение всего периода наблюдения по сравнению с контрольной группой [11]. Аналогичные изменения были продемонстрированы в других исследованиях [12–14]. Эти данные говорят о том, что даже длительное сохранение веса после его исходного снижения не приводит к адаптации секреции гормонов ЖКТ.

Эффект влияния гормонов ЖКТ на массу тела применяется на практике: инкретиновая терапия с использованием агонистов рецепторов ГПП-1 зарекомендовала себя в лечении ожирения. Данная терапия модернизируется, двойные и тройные агонисты рецепторов инкретиновых гормонов представляют собой перспективные препараты для лечения ожирения. Новые препараты связываются не только с рецепторами ГПП-1, но и с рецепторами ГИП и/или глюкагона, их эффект направлен на одновременное воздействие на различные метаболические пути углеводного, липидного и белкового обменов [15–17].

Доказано, что терапия агонистами ГПП-1 способствует не только снижению массы тела, но и ее удержанию. В исследовании с применением лираглутида 3,0 мг у пациентов отмечалось значительное уменьшение чувства голода и увеличение чувства сытости. В контрольной группе испытуемых на интенсивной поведенческой терапии без использования лираглутида 3,0 мг отмечено снижение чувства сытости, что привело к меньшей динамике массы тела [18, 19].

Таким образом, гормоны ЖКТ являются частью сложнейшей цепи физиологического регулирования веса, и нарушение регуляции их секреции патогенетически связано с развитием и поддержанием избыточной массы тела. Несмотря на эффективное похудение на фоне различных воздействий, немедикаментозная коррекция веса зачастую встречает активное «сопротивление» организма, тогда как применение препаратов, основанных на действии гормонов ЖКТ, позволяет поддерживать достигнутый результат.

РЕГУЛЯЦИЯ АППЕТИТА, ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ

Центральная регуляция пищевых поведенческих реакций реализуется за счет взаимодействия гипоталамической и мезокортиколимбической систем [20–22]. «Центр насыщения» представлен вентромедиальным ядром гипоталамуса, «центр голода» — аркуатным и паравентрикулярными ядрами, латеральной гипоталамической областью и ядром одиночного пути. Указанные структуры отвечают за синтез и рецепцию орексигенных (нейропептид Y (НПУ) и агутиподобный белок (АПБ), стимулирующие прием пищи) и анорексигенных факторов (проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ), подавляющие аппетит) (рис. 1) [20, 23, 24].

Ограничение калорийности рациона приводит к снижению уровней лептина, холецистокинина и повышению грелина. При этом в дугообразных ядрах гипоталамуса повышается выработка анаболических нейромедиаторов НПУ и АПБ, а также снижается синтез катаболических нейромедиаторов ПОМК и КАРТ [25–27]. Данные преобразования лежат в основе повышения аппетита на фоне снижения массы тела.

Важная роль в регуляции пищевого поведения отводится также влиянию нейротрансмиттеров, а именно дофамина и серотонину. В ряде исследований показано, что пациенты с ожирением имели дисфункцию как серотонин-, так и дофаминергической систем [28]. Серотонин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, оказывая влияние на пищевое поведение путем стимуляции центра пищевого насыщения и торможения центра

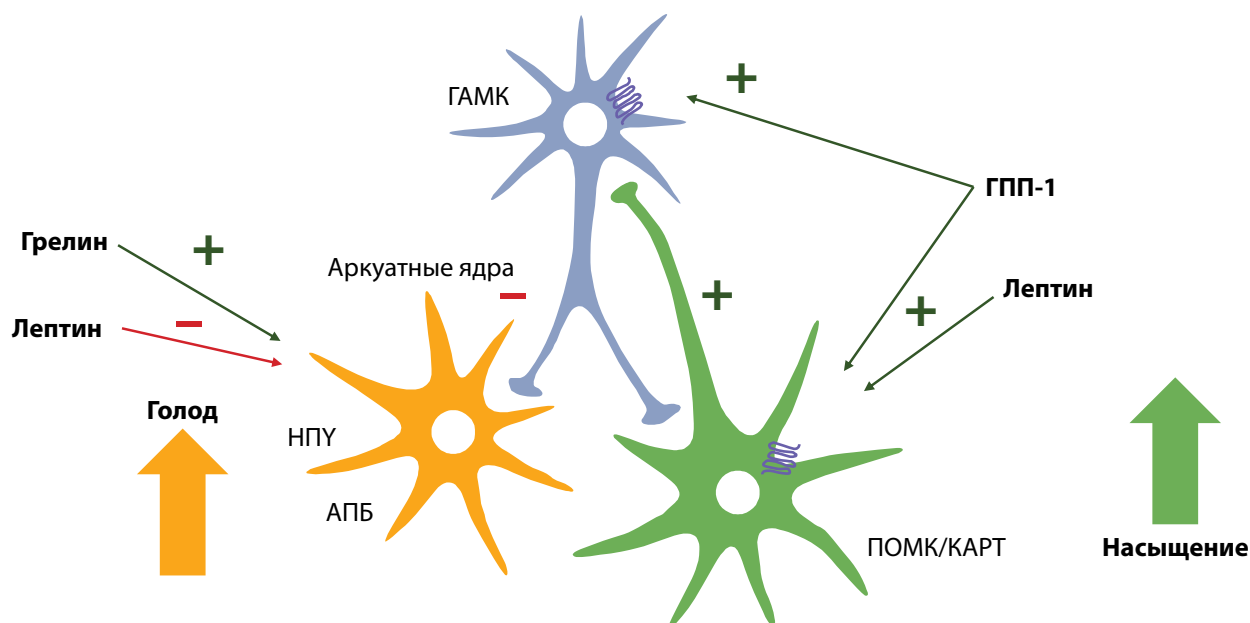


Рисунок 1. Схематичное представление центральной регуляции аппетита и голода (ориг).

голода. При ожирении наблюдается дисфункция серотонинергической системы, что приводит к изменению пищевого поведения, дополнительным приемам пищи с высоким содержанием углеводов, являющейся наиболее сильным стимулятором синтеза серотонина в ЦНС, и как следствие — еще большему набору массы тела [22]. Дофаминергические пути участвуют в формировании двигательной активности, мотивации и эмоциональных реакций, получении удовольствия. Дофамин также является важной частью «системы вознаграждения» ЦНС. Повышенное потребление продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов приводит к увеличению уровня дофамина, что стимулирует прием большего количества пищи [22].

Способом влияния на активность нейромедиаторов при ожирении с целью удержания массы тела является назначение препаратов центрального действия, таких как сибутрамин, комбинации фентермин/топирамат*, налтрексон/бупропион*. На сегодня оценка концентрации и эффектов как гормонов ЖКТ, так и нейромедиаторов, при изменении массы тела носит научный характер, в связи с чем индивидуализация подходов к удержанию веса, по данным гормональных исследований, затруднительна. Однако существуют практические способы контроля процесса снижения массы тела, основанные на определении основного обмена и композиционного состава тела.

АДАПТИВНЫЙ ТЕРМОГЕНЕЗ

Основной обмен составляет до 60–70% суточных энергозатрат и характеризует расход энергии, необходимый для поддержания работы жизненно важных функций организма (дыхание, кровообращение и др.) в состоянии покоя [29]. Интенсивность основного обмена снижается с возрастом и имеет гендерные различия. Для мужчин характерны более высокие абсолютные значения базального метаболизма по сравнению с женщинами, что

обусловлено особенностями композиционного состава тела. В настоящее время доказано, что главным фактором, определяющим до 70% вариативности основного обмена, в том числе у лиц с ожирением, является тощая масса [30]. К другим факторам, влияющим на скорость базального метаболизма, относятся гормональный статус (тиреоидные и половые гормоны, лептин), активность симпатической нервной системы и генетическая предрасположенность [5, 4, 31].

Уменьшение калорийности суточного рациона, широко используемое в рамках лечебных стратегий по снижению веса, запускает механизмы «адаптивного термогенеза» (АТ), направленные на максимально эффективное использование организмом энергетических субстратов и противодействующих дальнейшей редукции массы тела [6, 32].

На метаболическом уровне АТ реализуется за счет снижения интенсивности основного обмена и уменьшения энергозатрат на физическую активность. Последний компонент вносит основной вклад в снижение суточных энергозатрат у лиц с «отрицательным энергетическим балансом», уменьшая расход энергии на физическую активность на 10–35% [33]. Происходит это за счет изменения активности митохондриального окисления, соотношения гликолитических и окислительных ферментов в скелетной мускулатуре, снижения интенсивности липогенеза. Подобные механизмы метаболической адаптации уменьшают энергетическую ценность мышечных сокращений, что может замедлять темпы снижения веса даже при условии сохранения прежнего объема и характера двигательной активности [34].

К настоящему времени важность АТ в качестве ключевого механизма, способствующего восстановлению веса, остается предметом дискуссий в связи с неоднозначностью получаемых в ходе исследований данных. Так, в ряде краткосрочных исследований описано незначительное изменение основного обмена при диет-индуцированном похудении [35–38]. В то же время ряд исследований показывают достоверную связь компенсаторного уменьшения скорости основного обмена в ответ

* не зарегистрированы в РФ

на снижение массы тела, как в краткосрочном периоде на фоне диетотерапии и расширения физической активности, так и при динамическом наблюдении в течение года [6, 39]. В одном из исследований сообщается о длительном (в течение 6 лет) сохранении механизмов АТ у лиц с ожирением, что необходимо учитывать при планировании долгосрочных лечебных стратегий [40].

Практический подход к удержанию массы тела основывается на контроле композиционного состава тела в совокупности с определением параметров основного обмена. Обычно, несмотря на то, что главной целью программ по снижению веса является уменьшение количества жировой ткани, у большинства пациентов отмечается сопутствующее снижение тощей массы. Умеренное снижение количества тощей массы на фоне снижения веса является физиологичным и связано с уменьшением нагрузки на скелетную мускулатуру. Однако при сохраняющейся гиподинамии или дефиците белка в суточном рационе может отмечаться более выраженная потеря тощей массы, которая определяется с помощью методов оценки композиционного состава тела. Снижение доли тощей массы будет приводить к снижению интенсивности основного обмена.

Важно объяснять пациентам, что ограничение калорийности питания без увеличения физической нагрузки приводит к снижению мышечной массы и уровню основного обмена, что препятствует дальнейшему похудению.

МОТИВАЦИОННЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В дополнение к вышеописанным физиологическим процессам существуют также поведенческие и психологические факторы, влияющие на поддержание массы тела.

Эволюционно сформированы и эффективно функционируют мотивационные процессы, предопределяющие поведение, направленное на потребление пищи. Соответственно, при отсутствии должного когнитивного контроля это может привести к потреблению еды сверх

метаболических потребностей [41]. Гедонистическое восприятие еды подавляет сигналы сытости, стимулируя потребление вкусной пищи даже тогда, когда человек не чувствует голода, что подрывает способность к самоконтролю, особенно в современных условиях постоянной доступности пищи [42]. В исследованиях поведения лиц с ожирением повышенная тяга к еде была прямо пропорциональна ИМТ, особенно на фоне предшествующего соблюдения ограничительной диеты [43–45]. Такая биологическая особенность у лиц с ожирением приводит к особому пищевому поведению, выражающемуся в повышенном влечении к употреблению пищи.

Самоконтроль рациона питания, физической активности и массы тела — одни из основных поведенческих стратегий в борьбе с ожирением. Однако со временем приверженность пациентов к самоконтролю снижается, что и ассоциировано с рецидивом [46–48]. В исследованиях те участники, которые придерживались самоконтроля во время длительного лечения, продолжали терять вес, в то время как у других отмечен обратный набор массы тела после успешного снижения [46]. Низкая приверженность к самоконтролю наиболее часто наблюдается среди пациентов с морбидным ожирением, в связи с чем с целью эффективного лечения необходим междисциплинарный подход с привлечением психологов и психиатров. Это может помочь снизить риск психологического стресса, а также улучшить качество жизни пациентов [47].

Существует множество различных психологических подходов к терапии пациентов с ожирением, к которым относится психоанализ, гештальт, понимающая терапия, терапия принятием и ответственностью. Наиболее обоснованной и обладающей доказанной эффективностью в работе с аффективными расстройствами и нарушениями пищевого поведения является когнитивно-поведенческая терапия. Когнитивная модель базируется на представлении о том, что в основе дезадаптивного поведения человека и его психологических расстройств (нарушения пищевого поведения, режима сна и питания,

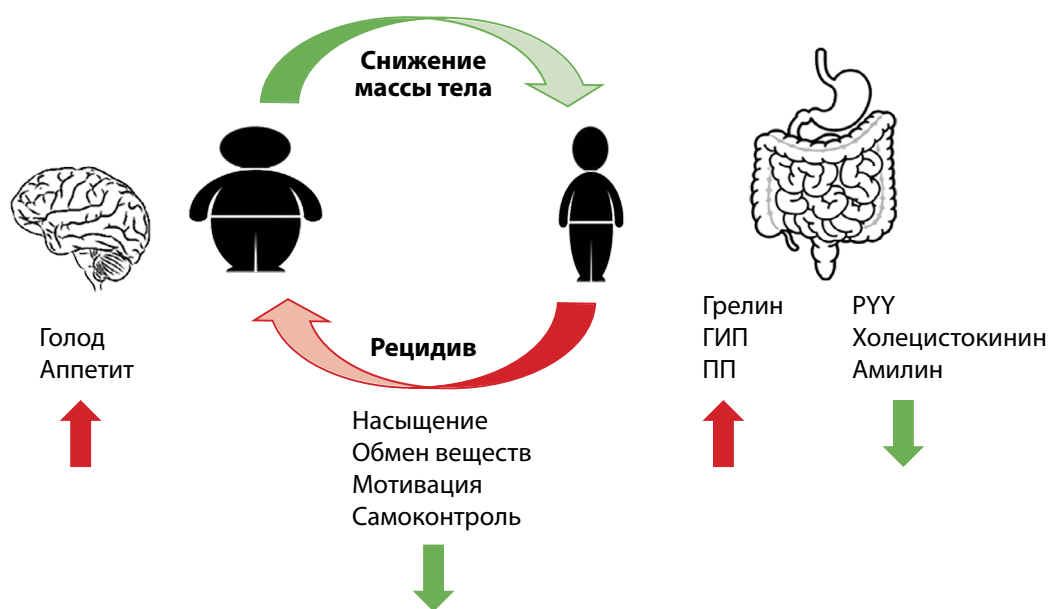


Рисунок 2. Изменения при снижении массы тела у лиц с ожирением (ориг).

Комментарий. При снижении массы тела секреция орексигенных гормонов в ЖКТ, как правило, увеличивается, в то время как выработка анорексигенных замедляется. О потере жировой массы сигнализирует снижение уровня лептина. Воздействие данных сигналов на уровне нейронов гипоталамуса приводит к усилению чувства голода, аппетита и снижению энергозатрат, создавая порочный круг активизации центральных механизмов.

отсутствие физической активности) лежит дисфункциональное мышление [49].

Это очень характерно для пациентов с ожирением, для которых типична такая деструктивная реакция, как употребление пищи в момент психологической потребности. Данный подход позволяет в относительно краткосрочном периоде обеспечить решение проблемы и проводить постепенное обучение пациента самопомощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжающийся глобальный рост распространенности ожирения и ограниченное количество эффективных и безопасных методов лечения являются одной из проблем современного здравоохранения. В ответ на снижение массы тела происходит запуск неподвластных преднамеренному контролю компенсаторных механизмов, которые стимулируют избыточное потребление пищи, снижение расхода энергии, и, как следствие, увеличение массы тела (рис. 2).

Работа по снижению и удержанию веса у пациентов с ожирением может быть максимально эффективной в междисциплинарной программе модификации образа

жизни, которая будет направлена на изменение пищевого поведения, физической активности и поддержание приверженности наиболее эффективным медикаментозным и психологическим методам коррекции веса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования: НИОКТР 123021300168-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Н.Г. Мокрышева является членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Гусейнова Р.М. — поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи; Доровских А.В. — поиск литературы, анализ литературных данных, написание статьи; Шестакова Е.А. — поиск литературы, редактирование рукописи, внесение правок; Васюкова О.В. — редактирование рукописи, внесение правок; О कोरोков П.Л. — поиск литературы, анализ литературных данных, внесение правок; Мокрышева Н.Г. — финальная редакция 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

- McGuire MT, Wing RR, Hill JO. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(12):1314-1319. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801075>
- AG, Jacquet J, Girardier L. Poststarvation hyperphagia and body fat overshooting in humans: a role for feedback signals from lean and fat tissues. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):717-723. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.3.717>
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(5):579-584. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.5.579>
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in Energy Expenditure Resulting from Altered Body Weight. *N Engl J Med*. 1995;332(10):621-628. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001>
- Dulloo A, Jacquet J, Girardier L. Poststarvation hyperphagia and body fat overshooting in humans: a role for feedback signals from lean and fat tissues. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(3):717-723. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.3.717>
- Zitting KM, Vujovic N, Yuan RK, et al. Human Resting Energy Expenditure Varies with Circadian Phase. *Curr Biol*. 2018;28(22):3685-3690.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.005>
- О कोरोков П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением // *Вопросы детской диетологии*. — 2019. — Т. 17. — №3. — 5–9. doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-3-5-9>
- Дедов И.И. Болезни жировой ткани / Под общ. ред. Дедова И.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 224 с.
- Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:pp. 5037-5044. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
- Iepsen EW, Lundgren J, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Successful weight loss maintenance includes long-term increased meal responses of GLP-1 and PYY3-36. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):775-784. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1116>
- Knerr PJ, Finan B, Gelfanov V, Perez-Tilve D, Tschöp MH, DiMarchi RD. Optimization of peptide-based polyagonists for treatment of diabetes and obesity. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(10):2873-2881. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.10.047>
- Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, et al. Weight Regain after a Diet-Induced Loss Is Predicted by Higher Baseline Leptin and Lower Ghrelin Plasma Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5037-5044. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2566>
- Hinkle W, Cordell M, Leibel R, et al. Effects of reduced weight maintenance and leptin repletion on functional connectivity of the hypothalamus in obese humans. *PLoS One*. 2013;8:e59114. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059114>
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-1604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816>
- Jensen SBK, Janus C, Lundgren JR, et al. Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment. *Nat Commun*. 2022;13(1):4770. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32307-y>
- Johnson AW. Eating beyond metabolic need: how environmental cues influence feeding behavior. *Trends Neurosci*. 2013;36(2):101-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.002>
- Hall KD. Did the Food Environment Cause the Obesity Epidemic? *Obesity*. 2018;26(1):11-13. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22073>
- Massey A, Hill AJ. Dieting and food craving: A descriptive, quasi-prospective study. *Appetite*. 2012;58(3):781-785. doi: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.01.020>
- Blundell JE, Cooling J. Routes to obesity: Phenotypes, food choices and activity. In: *British Journal of Nutrition*. 2000. doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114500000933>
- Болотова Н.В., Курдиян М.С., Филина Н.Ю. Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. — 2020. — Т. 16. — №3. — С. 707-13 [Bolotova NV, Kurdiyan MS, Filina NYu. Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2020;16(3):707-13 (in Russian)]
- Дедов И.И., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., и др. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т. 13. — №1. — С. 9-15 [Dedov II, Troshina EA, Mazurina NV, et al. The role of neurotransmitters in regulation of energy homeostasis and possibility of drug correction of its disturbances in obesity. *Obesity and metabolism*. 2016;13(1):9-15 (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET201619-15>

22. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // *Сибирский медицинский журнал*. — 2012. — №7. — С. 15-8 [Berezina MV, Mihaleva OG, Bardymova TP. The obesity: mechanisms of development. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012(7):15-8 (in Russian)]
23. Аникина Н.В., Смирнова Е.Н. Значение серотонина крови для эффективного снижения массы тела у женщин с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №3. — С. 31-5 [Anikina NV, Smirnova EN. The value of blood serotonin for effective weight loss in obese women. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):31-5 (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET2015331-35>
24. Turenius CI, Htut MM, Prodon DA, et al. GABA(A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. *Brain Res*. 2009;1262:16-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.01.016>
25. Iepsen EW, Lundgren J, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Successful weight loss maintenance includes long-term increased meal responses of GLP-1 and PYY3-36. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):775-784. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1116>
26. DeBenedictis JN, Nymo S, Ollestad KH, et al. Changes in the Homeostatic Appetite System After Weight Loss Reflect a Normalization Toward a Lower Body Weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2538-e2546. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa202>
27. Knerr PJ, Mowery SA, Finan B, Perez-Tilve D, Tschöp MH, DiMarchi RD. Selection and progression of unimolecular agonists at the GIP, GLP-1, and glucagon receptors as drug candidates. *Peptides*. 2020;125:170225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170225>
28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-1352. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5)
29. Yavuz S, Salgado Nunez del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1345-1356. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00423>
30. Bitar A, Fellmann N, Vernet J, et al. Variations and determinants of energy expenditure as measured by whole-body indirect calorimetry during puberty and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1209-1216. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1209>
31. Rosenbaum M, Vandenborne K, Goldsmith R, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(1):R183-92. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00474.2002>
32. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):413-423. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0237-4>
33. Weinsier RL, Nagy TR, Hunter GR, et al. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5):1088-94
34. Weinsier RL, Hunter GR, Zuckerman PA, Darnell BE. Low resting and sleeping energy expenditure and fat use do not contribute to obesity in women. *Obes Res*. 2003;11(8):937-44
35. Flatt JP. Exaggerated claim about adaptive thermogenesis. *Int J Obes*. 2007;31(10):1626; author reply 1627-8.
36. Wyatt HR, Grunwald GK, Seagle HM, et al. Resting energy expenditure in reduced-obese subjects in the National Weight Control Registry. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1189-93
37. Larson DE, Ferraro RT, Robertson DS, Ravussin E. Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(4):735-9
38. Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity*. 2016;24(8):1612-19
39. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1054-1060. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>
40. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP, Schutz Y. Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: more of a concept than a measurable entity? *Obes Rev*. 2012;13(Suppl 2):105-21
41. Burke LE, Wang J, Seveck MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):92-102
42. Milsom VA, Middleton KM, Perri MG. Successful long-term weight loss maintenance in a rural population. *Clin Interv Aging*. 2011;6:303-9.
43. Peterson ND, Middleton KR, Nackers LM, et al. Dietary self-monitoring and long-term success with weight management. *Obesity*. 2014;22(9):1962-7
44. Laitner MH, Minski SA, Perri MG. The role of self-monitoring in the maintenance of weight loss success. *Eat Behav*. 2016;21:193-7
45. Piya MK, Chimoriya R, Yu W, et al. Improvement in Eating Disorder Risk and Psychological Health in People with Class 3 Obesity: Effects of a Multidisciplinary Weight Management Program. *Nutrients*. 2021; 13(5):1425. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051425>
46. Forman EM, Schumacher LM, Crosby R, et al. Ecological momentary assessment of dietary lapses across behavioral weight loss treatment: characteristics, predictors, and relationships with weight change. *Ann Behav Med*. 2017;51(5):741-53
47. Kaliyan A, Kumaran VS, Prasanna S, Ethirajan N, Manjunath R, Jegannathan S. Impact of a Multidisciplinary Lifestyle Intervention on Weight Reduction in Overweight and Obese Adolescents- A Longitudinal Study. *J Clin DIAGNOSTIC Res*. 2021. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/50887.15362>
48. Zhang Y, Liu J, Yao J, Ji G, et al. Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*. 2014; 186(11):5153-83
49. Beck AT, Haigh EA. Advances in cognitive theory and therapy: the generic cognitive model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:1-24. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153734>

Рукопись получена: 03.03.2023. Одобрена к публикации: 03.11.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; SPIN-код: 9719-3850; e-mail: rasgus-9@mail.ru

Доровских Анна Владимировна [Anna V. Dorovskikh, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5724-6763>; e-mail: a.v.dorovskikh@gmail.com

Шестакова Екатерина Алексеевна, к.м.н. [Ekaterina A. Shestakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6612-6851>; SPIN-код: 1124-7600; e-mail: katiashestakova@mail.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; SPIN-код: 6432-3934; e-mail: o.vasyukova@mail.ru

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokryshevan@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусейнова Р.М., Доровских А.В., Васюкова О.В., Шестакова Е.А., Окороков П.Л., Мокрышева Н.Г. Причины рецидива ожирения после снижения массы тела // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 67-73. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13275>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guseinova RM, Dorovskikh AV, Vasyukova OV, Shestakova EA, Okorokov PL, Mokrysheva NG. The causes of obesity relapse after weight loss. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):67-73. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13275>



ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У ДЕТЕЙ

© А.Р. Бенина^{1*}, А.А. Колодкина¹, А.Н. Тюльпак^{2,3}, Н.Ю. Калинин¹, Д.Н. Бровин¹, А.В. Аникиев¹, О.С. Даниленко¹, М.С. Шеремета¹, В.В. Захарова¹, Е.Н. Солодовникова¹, О.Б. Безлепкина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ). ПГПТ является редкой патологией для детей, распространенность составляет 2–5:100 000 детского населения. В связи с неспецифичностью клинических проявлений в дебюте (тошнота, рвота, боли в животе, эмоциональная лабильность) заболевание может длительное время оставаться не диагностированным.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности течения и молекулярно-генетическую основу первичного гиперпаратиреоза у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Ретроспективное наблюдательное исследование 49 пациентов с диагнозом «Первичный гиперпаратиреоз». Всем проведено комплексное лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое исследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период 2014–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Первые клинические симптомы ПГПТ отмечались в возрасте 13,8 года [10,6; 15,2], среди которых наиболее часто встречались утомляемость, головные боли, диспепсия, боли в нижних конечностях, переломы. Возраст постановки диагноза составил 15,81 года [13,1; 16,8], у всех детей выявлен высокий уровень ПТГ, общего и ионизированного кальция, при этом гипофосфатемия была у 93,9% пациентов (n=46), гиперкальциурия у 43% (n=21). У 5 из 49 пациентов (10,2%) выявлена эктопия ОЩЖ: 3 пациента — интратиреоидное расположение ОЩЖ и 2 пациента — эктопия в средостении. При проведении молекулярно-генетического исследования патогенные варианты выявлены у 32,7% пациентов (n=16, ДИ (21; 47)), наиболее часто встречались мутации в гене *MEN1* (n=11). У 3 пациентов выявлены патогенные варианты в гене *CDC73*, в 2 случаях — в гене *RET*. Прооперировано 39 пациентов, аденома ОЩЖ выявлена в 84,6% случаев (n=33), гиперплазия — в 7,7% (n=3), атипичная аденома — в 5,1% (n=2), карцинома — в 5,1% случаев (n=2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В работе представлены особенности течения и результаты молекулярно-генетического исследования ПГПТ у детей. Данная выборка является самой крупной среди опубликованных в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; гиперкальциемия; дети; генетическое исследование; аденома паращитовидной железы.

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN

© Anastasia R. Benina^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Anatoly N. Tiul'pakov^{2,3}, Natalia Yu. Kalinchenko, Dmitry N. Brovin¹, Alexander V. Anikiev¹, Oleg S. Danilenko¹, Marina S. Sheremeta¹, Viktoria V. Zakharova¹, Ekaterina N. Solodovnikova¹, Olga B. Bezlepkina¹

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) with upper-normal or elevated blood calcium levels due to primary thyroid gland pathology. PHPT is a rare pathology in children, with a prevalence of 2–5:100,000 children according to the literature. Due to the non-specificity of clinical manifestations at onset (nausea, vomiting, abdominal pain, emotional lability), the disease may remain undiagnosed for a long time.

AIM: To study the features of the course and molecular genetic basis of primary hyperparathyroidism in children.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective observational study of 49 patients diagnosed with primary hyperparathyroidism. All patients underwent a comprehensive laboratory-instrumental and molecular genetic study at the Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinology Research Center of Russia in the period 2014–2022.

RESULTS: The first clinical symptoms of PHPT were noted at the age of 13.8 years [10.6; 15.2], among which fatigue, headaches, dyspepsia, lower limb pain, and fractures were the most common. The age of diagnosis was 15.81 years [13.1; 16.8], all children were found to have high levels of PTH, total and ionized calcium, with hypophosphatemia in 93.9% of patients



($n=46$) and hypercalciuria in 43% ($n=21$). Five out of 49 patients (10.2%) were found to have ectopy of the thyroid: 3 showed an intrathyroidal location, 2 in the mediastinal region. Molecular genetic study revealed mutations in 32.7% of patients ($n=16$, CI (21; 47)), mutations in *MEN1* being the most frequent ($n=11$). Pathogenic variants in *CDC73* were detected in 3 patients, *RET* — in 2. Among the operated 39 patients, adenoma of the thyroid was detected in 84.6% of cases ($n=33$), hyperplasia in 7.7% ($n=3$), atypical adenoma in 5.1% ($n=2$), carcinoma in 5.1% of cases ($n=2$).

CONCLUSION: The paper presents the peculiarities of the course and the results of molecular genetic study of pediatric PHPT. This sample is the largest among those published in the Russian Federation.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; hypercalcemia; children; genetic study; parathyroid adenoma.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией ПТГ при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ) [1]. В общей популяции распространенность ПГПТ составляет около 0,86–1% [1, 2]. По результатам анализа 1914 пациентов с ПГПТ (Российский регистр пациентов с первичным гиперпаратиреозом) на декабрь 2017 г. распространенность по Москве составила 13 случаев на 100 000 взрослого населения [1]. У детей ПГПТ является крайне редкой патологией, в работах отечественных авторов имеются немногочисленные описания пациентов [3–8]. По данным зарубежных авторов, распространенность среди детей составляет 2–5:100 000 [9–11].

Около 90–95% случаев ПГПТ являются спорадическими [12]. На долю генетических форм приходится 5–10%, где ПГПТ является одним из компонентов наследственных синдромов, таких как синдром множественных эндокринных неоплазий 1, 2А и 4 типов, синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти, обусловленные мутациями в генах *MEN1*, *RET*, *CDKN1B* и *CDC73* соответственно [12, 13, 14]. Инактивирующие мутации в гене *CASR* приводят к развитию тяжелого неонатального гиперпаратиреоза, являющегося жизнеугрожающим состоянием [15, 16, 17]. В 85–90% случаев ПГПТ отмечается поражение одной ОЩЖ, множественные аденомы или гиперплазии встречаются в 5–10%, и менее 1% случаев представлены карциномой ОЩЖ [1, 4, 18, 19].

Данные о ПГПТ у детей ограничены одноцентровыми исследованиями или отдельными клиническими случаями [3, 10, 20, 21].

В связи с неспецифичностью клинических проявлений в дебюте (тошнота, рвота, боли в животе, эмоциональная лабильность) заболевание может длительное время оставаться не диагностированным [20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности течения и молекулярно-генетическую основу первичного гиперпаратиреоза у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Анализ данных проведен у пациентов, проходивших обследование и лечение в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за период с сентября 2014-го по декабрь 2022 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: пациенты от 10 до 17 лет с первичным гиперпаратиреозом.

Критерии включения: наличие гиперкальциемии на фоне высокого уровня ПТГ.

Критерии исключения: хроническая почечная недостаточность, вторичный и третичный гиперпаратиреоз, опухолевые и гранулематозные заболевания.

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

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное одновыборочное исследование, включавшее 49 детей с первичным гиперпаратиреозом.

Методы

Протокол исследования включал в себя оценку жалоб, подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, данных наследственного анамнеза, клинический осмотр с оценкой антропометрических данных и наличия костных деформаций.

Гормональные и биохимические исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и включали оценку уровня ПТГ, кальция общего и ионизированного в сыворотке крови; исследование уровня кальция в разовой и/или суточной порциях мочи.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE Healthcare, Австрия) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц и включало поиск образования ОЩЖ в виде дополнительного гипоехогенного образования в местах типичной/атипичной локализации с интранодулярной васкуляризацией, а также исследование почек и органов брюшной полости для диагностики осложнений заболевания в виде мочекаменной (МКБ) и желчнокаменной болезней (МКБ).

Планарная сцинтиграфия ОЩЖ с Тс-99m-технетрилом (MIBI) и ОФЭКТ-КТ проводилась в отделении радионуклидной терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Визуализация образований проводилась через 15 и 90 минут после введения внутривенного контраста (Тс-99m-технетрил (MIBI)) с оценкой накопления радиофармпрепарата, а также проведение ОФЭКТ-КТ в позднюю фазу (без контраста).

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов шеи и средостения с внутривенным контрастированием проводилась в отделении диагностики

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с целью уточнения локализации образований ОЩЖ.

Оценка костных деформаций верхних и/или нижних конечностей проводилась с помощью рентгенографии в прямой проекции по стандартной методике.

Для исследования минеральной плотности костной ткани (МПК) проводилась денситометрия поясничного отдела с использованием аппарата Lunar iDXA с оценкой критерия Z-score (стандартное отклонение фактической плотности кости по отношению к соответствующему средневозрастному показателю), где Z-score до -1 SD — норма, менее -1 SD — остеопения.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России: секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* и гена *CCND1*; секвенирование следующего поколения (NGS) панели генов, содержащей праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей генов: *AIP*, *AP2S1*, *CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *FAM111A*, *GATA3*, *GCM2*, *GNA11*, *GNAS*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKAR1A*, *PRKCA*, *PTEN*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TBCE*, *RET*. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [22, 23].

Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 8 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], соответствующих 25 и 75 перцентилям. Для оценки достоверности различий между изучаемыми подгруппами использовались критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий принимали $\leq 0,05$.

Доверительный интервал (ДИ) 95% для относительных частот рассчитан с помощью метода Клоппера-Пирсона.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 12.10.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 49 пациентов (23 мальчика, 26 девочек) с ПГПТ, обследованных в период с сентября 2014-го по декабрь 2022 г. Возраст проявления первых симптомов ПГПТ составил 13,8 года [10,6; 15,2]. Медиана возраста установкой диагноза ПГПТ составила 15,8 года [13,1; 16,8]. Наиболее частыми клиническими симптомами при постановке диагноза были утомляемость, головные боли, диспепсия, боли в нижних конечностях, 16,3% пациентов имели в анамнезе переломы (рис. 1). У 12 детей (24,5%) жалоб на момент постановки диагноза не отмечалось, и основанием для обследования 3 из них был отягощенный семейный анамнез по МЭН1, у 5 — выявленное в ходе УЗИ по месту жительства образование щитовидной железы, у 3 — случайно выявленная гиперкальциемия и у 1 — гиперкальциурия.

Уровни гормонально-биохимических показателей у детей на момент диагностики заболевания представлены в табл. 1. У всех пациентов отмечалось повышение ПТГ, общего и ионизированного кальция. Гипофосфатемия выявлена у 93,9 % пациентов (n=46), гиперкальциурия — у 43% детей (n=21) ДИ (30; 57). Гендерных различий ни по одному из лабораторных параметров выявлено не было.

Длительная гиперкальциемия является причиной поражения органов-мишеней. На момент обследования



Рисунок 1. Частота встречаемости симптомов на момент постановки диагноза.

Таблица 1. Лабораторные показатели у детей с ПГПТ на момент постановки диагноза

Параметры	Число пациентов	Медиана	Референсные значения
ПТГ (пг/мл)	49	148,1 [87,0; 532,9]	15–65
Общий кальций крови (ммоль/л)	49	2,97 [2,73; 3,2]	2,1–2,55
Ионизированный кальций крови (ммоль/л)	49	1,37 [1,3; 1,49]	1,03–1,29
Фосфор (ммоль/л)	49	1,05 [0,91; 1,26]	1,45–1,78
Кальций в разовой порции мочи (ммоль/л)	23	8,35 [4,44; 11,5]	1,7–5,3
Кальций в суточной порции мочи (ммоль/сут)	26	7,6 [4,6; 10]	2,5–8

ЖКБ выявлена у 2 пациентов, МКБ у 14. С диагнозом «Гастрит» наблюдались 19 детей, у 4 пациентов были эпизоды острого панкреатита. Денситометрия проведена 25 пациентам, у 19 из них выявлено снижение МПК.

УЗИ по месту жительства было проведено у 30 пациентов, среди которых только у 17 выявлена патология ОЩЖ, а у 9 пациентов образование ОЩЖ было расценено как узел щитовидной железы (ЩЖ).

По результатам УЗИ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» у 43 пациентов (93,5%) выявлено изменение одной ОЩЖ, множественные поражения выявлены у 3 обследованных, из них у 2 пациентов — образования трех ОЩЖ, у 1 — изменение двух ОЩЖ. У 3 пациентов изменений

ОЩЖ, по данным УЗИ, выявлено не было. Наиболее часто новообразования отмечались в области левой нижней (n=18, 40,9%) и правой нижней ОЩЖ (n=16, 36,4%). Образования левой верхней ОЩЖ встречались в 25% случаев (n=11), правой верхней в 13,6% (n=6).

Сцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ проведена 33 пациентам, среди них у 26 человек данные сцинтиграфии совпали с результатами УЗИ. У 2 детей по результатам сцинтиграфии выявлены множественные образования ОЩЖ, которые не визуализировались на УЗИ. У 5 пациентов выявлено эктопическое расположение образования ОЩЖ (табл. 2): у 3 пациентов образование было локализовано в ткани щитовидной железы (табл. 2, рис. 2),

Таблица 2. Локализация эктопированных образований ОЩЖ при различных методах топической диагностики

Пациенты	УЗИ	Сцинтиграфия с Тс-99m-технетрилом с ОФЭКТ-КТ	Мультиспиральная компьютерная томография
1	В правой доле ЩЖ	Средняя треть правой доли ЩЖ	Не проводилась
2	Не визуализировалась	Центральный отдел средостения	Передний отдел нижнего средостения
3	Аденома левой нижней ОЩЖ (?); гиперплазия правой нижней ОЩЖ (?)	Верхнее средостение слева	В переднем средостении в паренхиме тимуса
4	В левой доле ЩЖ	Средняя треть левой доли ЩЖ	Не проводилась
5	В правой доле ЩЖ	В правой доле ЩЖ	Не проводилась

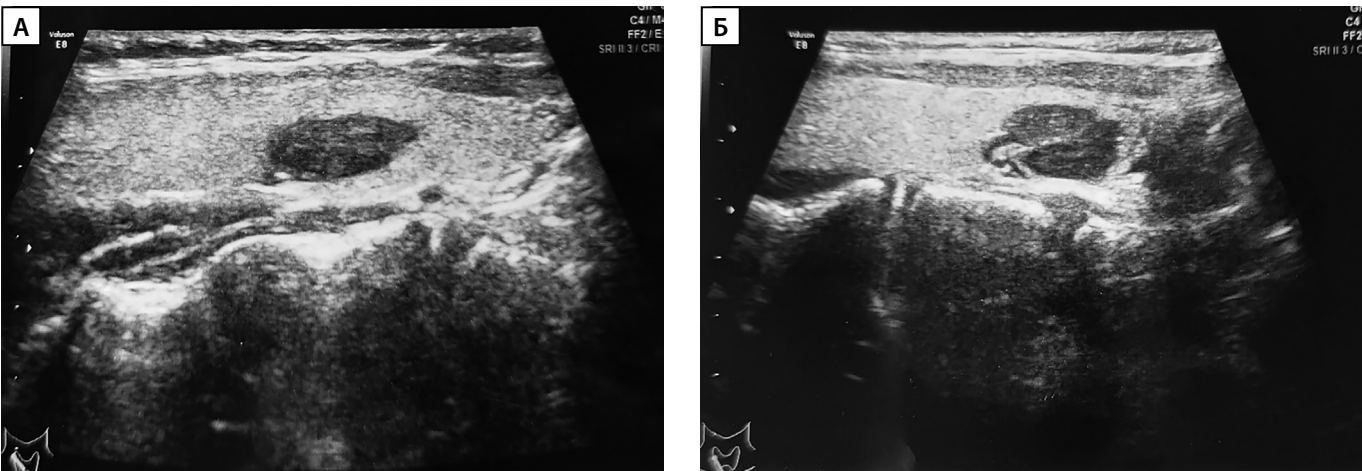


Рисунок 2 (А, Б). Ультразвуковое исследование аденом околощитовидных желез, эктопированных в ткань щитовидной железы. А — пациент №1; Б — пациент №5.

у 2 — в средостении. У одного из них (пациент №3, рис. 3) данные УЗИ были интерпретированы как образования нижних ОЩЖ, однако при выполнении сцинтиграфии аденома располагалась в области средостения.

В качестве дополнительного метода диагностики у 10 пациентов проведена МСКТ, данные совпали с результатами сцинтиграфии.

Отягощенный наследственный анамнез по МЭН1 был у 8 детей — 16,3% (ДИ 8; 29), 2 пациента имели родственников с ПГПТ.

Секвенирование гена *MEN1* проведено 49 пациентам, секвенирование NGS панели генов проведено 22 пациентам. Генетическая основа заболевания установлена

у 16 пациентов (32,7% ДИ (21; 47)) (табл. 3). Среди них варианты в гене *MEN1* выявлены у 11 пациентов (22%), в гене *CDC73* — у 3 (6%), в *RET* — у 2 (4%). В последние годы изучается роль гена *CCND1* в развитии ПГПТ, в связи с чем проведено его исследование у 10 детей — мутации не выявлены.

Среди всех обследованных паратиреоидэктомия проведена 39 пациентам. По результатам морфологического исследования удаленных ОЩЖ выявлено: 33 аденомы (84,6%), 3 гиперплазии ОЩЖ (7,7%), 2 атипичские аденомы (5,1%) и 2 карциномы (5,1%). Сопоставление морфологического и молекулярно-генетического исследования пациентов с ПГПТ представлено в табл. 4.

Таблица 3. Молекулярно-генетическое исследование пациентов с ПГПТ

№ пациента	Ген (транскрипт)	Положение кДНК (замена аминокислотного остатка), HG38	Тип варианта*	Зиготность	Описан/не описан
1	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.628_631delACAG (p.Thr210Serfs*13)	П	Het	описан
2	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.666C>A (p.Tyr222*)	П	Het	описан
3	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.1252G>T (p.Asp418Tyr)	П	Het	описан
4	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.202_206delGCCCC (p.Ala68Argfs*47)	П	Het	не описан
5	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.744C>G (p.Ile248Met)	НКЗ	Het	не описан
		NM_130799.2:c.734_745delCTTCATTGACC (p.Pro245_Asp248del)	НКЗ		не описан
6	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.1546delC (p.Arg516Glyfs*43)	П	Het	описан
7	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.1340_1350delTTGAGGGACAG (p.Phe447Cysfs*80)	ВП	Het	не описан
8	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.1646delC (p.Pro549Glnfs*10)	ВП	Het	не описан
9	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.959C>G (p.Pro320Arg)	П	Het	описан
10	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.398_436del (p.Tyr133_Ser145del)	ВП	Het	не описан
11	<i>MEN1</i>	NM_130799.2:c.654+1G>A	П	Het	описан
12	<i>RET</i>	NM_020975.6:c.1901G>A (p.Cys634Tyr)	П	Het	описан
13	<i>RET</i>	NM_020975.6:c.2556C>G (p.Ile852Met)	НКЗ	Het	описан
14	<i>CDC73</i>	NM_024529.5:c.1418delT (p.Ala475Profs*3)	П	Het	не описан
15	<i>CDC73</i>	NM_024529.5:c.176C>T (p.Ser59Phe)	НКЗ	Het	описан
16	<i>CDC73</i>	NM_024529.5:c.78delC (p.Phe27Serfs*10)	П	Het	не описан

Примечание. * — на основании ASMG (American College of Medical Genetics and Genomics) и российского руководства по интерпретации МПС; Het — гетерозиготный вариант, П — патогенный; ВП — вероятно патогенный; НКЗ — неопределенная клиническая значимость.

Таблица 4. Молекулярно-генетические и морфологические сопоставления у пациентов с ПГПТ

Морфология ОЩЖ	Ген (транскрипт)	Положение кДНК (замена аминокислотного остатка)	Число пациентов
Аденома (n=33)	MEN1 (NM_130799.2)	c.628_631delACAG (p.Thr210Serfs*13)	8
		c.666C>A (p.Tyr222*)	
		c.1252G>T (p.Asp418Tyr)	
		c.202_206delGCCCC (p.Ala68Argfs*47)	
	RET (NM_020975.6)	c.1901G>A (p.Cys634Tyr) c.2556C>G (p.Ile852Met)	25
Атипичская аденома (n=2)	CDC73 (NM_024529)	c.176C>T (p.Ser59Phe) c.1418delT (p.Ala475Profs*3)	
	Мутации не выявлены		2
Гиперплазия (n=3)	MEN1 (NM_130799.2)	c.654+1G>A c.202_206delGCCCC (p.Ala68Argfs*47)	2
		Мутации не выявлены	1
	CDC73 (NM_024529)	c.78delC (p.Phe27Serfs*10)	1
Карцинома (n=2)	Мутации не выявлены		1

Примечание. n — количество образований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз является редкой патологией в детском возрасте. Медиана возраста начала клинических проявлений в нашей группе составила 13,8 [10,6; 15,2] года, диагноз был установлен в среднем через 2 года, что может быть связано с неспецифичностью клинических проявлений, таких как утомляемость, диспепсия, головные боли. Медиана возраста диагностики ПГПТ в проведенном исследовании составила 15,8 [13,1; 16,8] года, что сопоставимо с работами зарубежных авторов, таких как Josh Kollars et al. и Wenbo Wang et al., где возраст диагностики ПГПТ варьировал от 14 до 17 лет [10, 20].

В 85–90% случаев ПГПТ обусловлен поражением одной ОЩЖ, у 5–10% пациентов изменениям подвергаются несколько желез [1, 18]. В проведенном исследовании изолированная аденома выявлена у 93,5% пациентов (n=43), множественное поражение ОЩЖ отмечалось в 6% случаев (n=3). У всех пациентов множественные образования ОЩЖ были обусловлены мутациями в гене *MEN1*.

В работах Hani Z. et al. и Sirmen Kizilcan Çetin et al. [24, 25] наиболее часто встречались изменения нижних

ОЩЖ, что отмечалось и в нашем исследовании: у 18 детей (40,9%) имелось образование левой нижней ОЩЖ, у 16 (36,4%) — правой нижней.

Ввиду анатомических особенностей топическая диагностика аденом ОЩЖ в ряде случаев может быть затруднена. В проведенном исследовании у 9 пациентов при выполнении УЗИ на амбулаторном этапе по месту жительства образование ОЩЖ было расценено как узел ЩЖ. В своей работе Гостимский А.В. и соавт. отмечали, что часто УЗИ является неинформативным для определения точной локализации образований ОЩЖ [3]. Особую трудность диагностики представляют эктопические образования ОЩЖ. По данным литературы, распространенность эктопий ОЩЖ в детской популяции варьирует от 5 до 26% [26]. Наиболее частыми локализациями являются паренхима тимуса и ткань ЩЖ, реже встречается эктопия в пространстве около пищевода и средостения [27]. В настоящем исследовании эктопия ОЩЖ отмечалась в ткани ЩЖ (n=3), в области средостения (n=1) и паренхиме тимуса (n=1).

У одного из пациентов (табл. 2, пациент №3) при проведении УЗИ ОЩЖ выявлены образования левой и правой нижних ОЩЖ, однако, по результатам сцинтиграфии и МСКТ, образование ОЩЖ располагалось

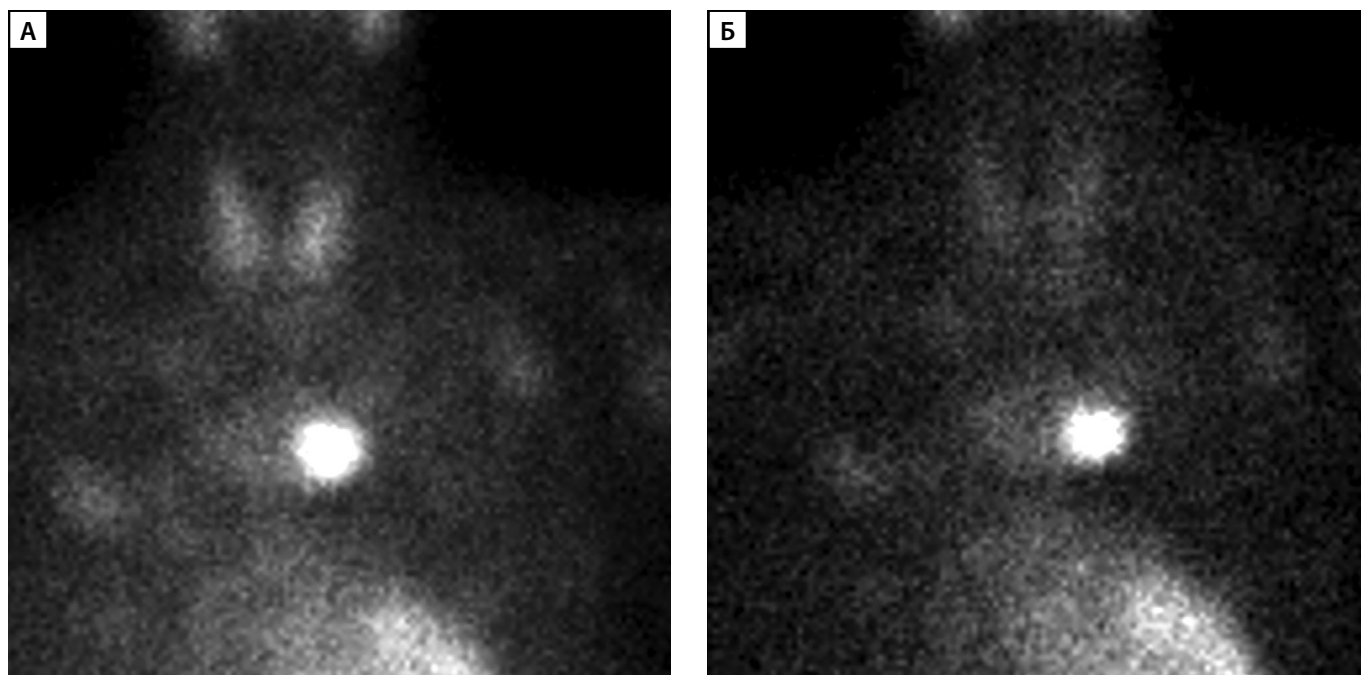


Рисунок 3 (А, Б). Планарная сцинтиграфия образования околощитовидной железы, эктопированного в средостение.

А — Через 15 минут после введения контраста; Б — через 90 минут после введения контраста.

в области средостения (рис. 3). Таким образом, сцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ, а в некоторых случаях и МСКТ являются предпочтительными методами визуализации образований ОЩЖ.

На долю генетических форм ПГПТ приходится около 5–10%, среди которых наиболее распространенными являются варианты в гене *MEN1* [28, 29]. В нашем исследовании патогенные варианты выявлены в 32,7% случаев ($n=16$), самые частые — в гене *MEN1* ($n=11$). Варианты в *CCND1* встречаются при спорадических аденомах ОЩЖ [30]. Ген кодирует циклин D1, участвующий в регуляции клеточного цикла [29]. В проведенном исследовании *CCND1* исследован у 10 пациентов — патогенные варианты не найдены, что, вероятно, связано с небольшой выборкой изучаемых пациентов.

Ген *CDC73* (известный также как *HRPT2*) кодирует белок парафибромин и до 80% случаев ассоциирован со спорадической карциномой ОЩЖ [31]. Варианты в *CDC73* приводят к развитию редкого синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти с аутосомно-доминантным наследованием, включающего в себя оксифицирующие опухоли челюсти, опухоли матки и кисты почек [30]. Синдром наиболее часто ассоциируется с карциномами ОЩЖ [30]. В работе A. Rahimi et al. представлены обобщенные данные, опубликованные с 1972-го по 2020 гг. о 18 случаях карцином ОЩЖ у детей, среди которых отмечались варианты в *CDC73* [32]. В нашем исследовании патогенные варианты в *CDC73* выявлены у 3 пациентов. На момент обследования дополнительных компонентов синдрома выявлено не было (только ПГПТ), что требует дальнейшего динамического наблюдения. В проведенном исследовании среди оперированных пациентов у 2 (5,4% ДИ (0; 19)) выявлена карцинома ОЩЖ, одна из которых обусловлена патогенным вариантом в *CDC73*.

Синдром МЭН2А, в рамках которого встречается ПГПТ, развивается вследствие мутаций в гене *RET*, ко-

дирующем протонкоген. Основными компонентами синдрома являются медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) и феохромоцитома [33]. ПГПТ при МЭН2А развивается в 10–30% случаев и имеет легкое течение [33]. В проведенном исследовании варианты в гене *RET* выявлены у 2 человек. У одного пациента, помимо ПГПТ, диагностирован МРЩЖ, обусловленный патогенным вариантом с.1901G>A (p.Cys634Tyr). У другого пациента выявлен гетерозиготный вариант с.2556C>G (p.Ile852Met) с неопределенной клинической значимостью (НКЗ), дополнительных компонентов синдрома выявлено не было. В статье Andreas Machens et al. описана семья с вариантом p.Ile852Met в *RET* [34]. У пациентов не отмечалось признаков феохромоцитомы или ПГПТ, однако некоторые из них имели достоверное повышение кальция в крови [34], что требует динамического наблюдения.

Удаление образований ОЩЖ является единственным радикальным методом лечения ПГПТ. При проведении морфологического исследования наиболее часто выявлялись аденомы ОЩЖ (84,6%). Особый интерес представляют атипические аденомы (АА) ОЩЖ, которые имеют промежуточное морфологическое строение между аденомой и карциномой ОЩЖ и обладают неопределенным злокачественным потенциалом [35, 36]. Распространенность АА составляет от 0,5 до 4,4% случаев среди оперированных пациентов по поводу ПГПТ [37]. В отличие от аденомы, атипическая аденома может иметь ряд морфологических характеристик, схожих с карциномой, при этом не соответствовать абсолютным критериям злокачественности, таким как инвазивный рост в окружающие ткани, сосудистая инвазия, высокая митотическая активность ($>5/10$), фиброзные тяжи, некроз опухоли, клеточная атипия [35, 36]. Атипическая аденома отличается от рака ОЩЖ отсутствием однозначной инвазии в капсулу на всю толщину, сосудистой/периневральной или инвазией в соседние

структуры [37]. В настоящем исследовании АА ОЩЖ выявлена у двух детей. Среди морфологических особенностей отмечались: широкие фиброзные септы, митотическая активность (3/10), отсутствие инвазивного роста. Дифференциация АА от карциномы имеет особые трудности. Для наиболее точной диагностики необходимо динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГПТ у детей — редкая патология. Ввиду неспецифичности клинических проявлений заболевание диагностируется у детей в среднем через 2 года после возникновения первых симптомов. Для выявления образований ОЩЖ необходимо проведение скintiграфии с ОФЭКТ-КТ, что позволит наиболее точно определить локализацию образования, особенно это касается эктопических форм. Для определения причины ПГПТ, а также для исключения синдромальной патологии необходимо проведение молекулярно-генетического анализа у детей.

Ограничения исследования

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки в связи с низкой встречаемостью заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Бенина А.Р., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Калинин Н.Ю., Шеремета М.С. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Бровин Д.Н., Аниеев А.В. — проведение оперативного лечения; Тюльпаков А.Н., Захарова В.В., Солодовникова Е.Н. — проведение молекулярно-генетического исследования, редактирование текста.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
2. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
3. Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., Карпатский И.В., Кузьмичев А.С., Передереев С.С., Махароблишвили Д.В. Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза у детей // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — № 4. — С. 32-37. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12758>
4. Krupinova J, Mokrysheva N, Petrov V, et al. Serum circulating miRNA-342-3p as a potential diagnostic biomarker in parathyroid carcinomas: A pilot study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4). doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.284>
5. Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., и др. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 8. — № 5. — С. 20–24. doi: <https://doi.org/10.17816/PED8520-24>
6. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev E V, Petrov V, Belaya Z, Tiulpakov A. Successful Use of Denosumab for Life-Threatening Hypercalcemia in a Pediatric Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(4):272-278. doi: <https://doi.org/10.1159/000510625>
7. Mamedova E, Mokrysheva N, Vasilyev E, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: High frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Endocr Connect*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0126>
8. Орехова Е.А., Чугунова О.Л., Блох С.П. и др. Первичный гиперпаратиреоз как причина нефрокальциноза и нефролитиаза у подростка // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т. 102. — №4. — С. 186–193. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-4-186-193>
9. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Buganza R, Matarazzo P, De Sanctis L. "Primary Hyperparathyroidism (PHPT) in Children: Two Case Reports and Review of the Literature" Mastrandrea L, ed. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5539349>
10. Wang W, Kong J, Nie M, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):865-873. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13453>
11. Jamshidi R, Egan JC. Pediatric parathyroid disease. *Semin Pediatr Surg*. 2020 Jun;29(3):150923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150923>
12. Горбачева А.М., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы первичного гиперпаратиреоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 23-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10357>
13. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and Hereditary Forms of Primary Hyperparathyroidism. In: *Frontiers of Hormone Research*. 2019:40-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000491037>
14. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes. *J Clin Densitom*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.003>
15. Shaukat M, Ahmad HM, Shafiq MU. Neonatal severe hyperparathyroidism: A case report. *J Pak Med Assoc*. 2022. doi: <https://doi.org/10.47391/JPMA.4195>
16. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao S, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism: A series of four cases and their long-term management in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(2):196. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_53_20
17. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3296>
18. Blau JE, Simonds WF. Familial Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.623667>
19. Мамедова Е.О. и др. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №(2) — С.4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166224-11>
20. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-980. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0804>
21. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1119>
22. Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). — 2019. — С. 3–23. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
23. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
24. Marzouki HZ, Chavannes M, Tamilia M, et al. Location of parathyroid adenomas: 7-Year experience. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010. doi: <https://doi.org/10.2310/7070.2010.090251>

25. Kizilcan Cetin S, Siklar Z, Aycan Z, et al. Clinical Profile of Parathyroid Adenoma in Children and Adolescents: A Single-Center Experience. *Turkish Arch Pediatr*. 2023;58(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.22180>
26. Flokas ME, Ganieva G, Grieco A, et al. AACE Clinical Case Reports Ectopic Parathyroid Adenoma in an 11-Year-Old Girl: Case Report and Literature Review. *AACE Clin. Case Reports*, 2021;7(1):pp. 51–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.013>
27. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Воронкова И.А. Околощитовидные железы: нормальное развитие, анатомическое и гистологическое строение // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №4. — С. 178-187. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10039>
28. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc*. 2012 Sep;75(9):425-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.06.012>
29. Brewer K, Costa-Guda J, Arnold A. Molecular genetic insights into sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Feb 1;26(2):R53-R72. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0304>
30. Simonds WF, Branch MD, Diseases K. HHS Public Access. *Genetics*. 2018;pp. 1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.006>
31. Dutta A, et al. Pediatric Parathyroid Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. 2019;3. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00081>
32. Rahimi A, Shahbazi R, Nikuei P, et al. A Pediatric Parathyroid Carcinoma: An Unusual Clinical Presentation and Mini-review. *Int J Endocrinol Metab*. 2021 Jan 25;19(1):e110234. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.110234>
33. Magalhães PKR, Antonini SRR, De Paula FJA, De Freitas LCC, Maciel LMZ. Primary hyperparathyroidism as the first clinical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A in a 5-year-old child. *Thyroid*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0336>
34. MacHens A, Spitschak A, Lorenz K, Pützer BM, Dralle H. Germline RET sequence variation I852M and occult medullary thyroid cancer: Harmless polymorphism or causative mutation? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04158.x>
35. Boro H, Alam S, Kubihal V, et al. Atypical parathyroid adenoma: Severe manifestations in an adolescent girl. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(1):91-100. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2021.109127>
36. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Слащук К.Ю. и др. Атипичная аденома околощитовидной железы с клинически агрессивным течением первичного гиперпаратиреоза: наблюдение из практики // *Эндокринная хирургия*. — 2018. — Т. 12. — №1. — С. 55–63. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9587>
37. WHO Classification of Tumor Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumors*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022. (WHO classification of tumor series, 5th ed.; vol. 10).

Рукопись получена: 11.10.2023. Одобрена к публикации: 18.10.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бенина Анастасия Романовна [Anastasia R. Benina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-947X>; e-mail: ifeel1996@mail.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

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

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [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/0000-0001-5656-1382>; SPIN-код: 9880-7682; e-mail: anikieal70@gmail.com

Даниленко Олег Сергеевич, к.м.н. [Oleg S. Danilenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-1382>; eLibrary SPIN: 7670-7149; e-mail: oleg.danilenko@yandex.ru

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

Захарова Виктория Витальевна, к.м.н. [Viktoria V. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>; e-mail: zaharova.victoriya@endocrincentr.ru

Солодовникова Екатерина Николаевна [Ekaterina N. Solodovnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2406-9016>; e-mail: solodovnikova.ekaterina@endocrincentr.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: olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бенина А.Р., Колодкина А.А., Тюльпаков А.Н., Калинченко Н.Ю., Бровин Д.Н., Аникиев А.В., Даниленко О.С., Шеремета М.С., Захарова В.В., Солодовникова Е.Н., Безлепкина О.Б. Первичный гиперпаратиреоз у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13382>

TO CITE THIS ARTICLE:

Benina AR, Kolodkina AA, Tiul'pakov AN, Kalinchenko NY, Brovin DN, Anikiev AV, Danilenko OS, Sheremeta MS, Zakharova VV, Solodovnikova EN, Bezlepkina OB. Primary hyperparathyroidism in children. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):74-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13382>

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В СТРУКТУРЕ Х-СЦЕПЛЕННОЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ



© С.Р. Еникеева^{1*}, И.С. Чугунов¹, М.А. Карева¹, М.В. Куркина², Е.Ю. Захарова³, С.В. Михайлова³, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

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

ОБОСНОВАНИЕ. Х-сцепленная аденолейкодистрофия (Х-АЛД) — тяжелое нейродегенеративное заболевание, встречается с частотой 1:17000 новорожденных мальчиков. Надпочечниковая недостаточность (НН), входящая в структуру Х-АЛД и встречающаяся у 70–80% пациентов, является жизнеугрожающим состоянием без своевременно назначенного лечения. Прогрессирующий характер аденолейкодистрофии, возможность присоединения НН в течение всего периода заболевания, отсутствие предиктивного фактора развития эндокринных нарушений диктует необходимость всестороннего изучения надпочечниковой недостаточности при данном заболевании.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное наблюдательное сравнительное исследование диагностики и течения заболевания проведено у 66 пациентов мужского пола с генетически подтвержденным диагнозом «Х-сцепленная аденолейкодистрофия» и имевших надпочечниковую недостаточность как компонент Х-АЛД, находившихся на обследовании и лечении в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» в 2010–2022 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана возраста манифестации Х-АЛД составила 6,6 года [4,7; 11,1]. Самый ранний возраст установления диагноза НН — 1,5 года на доклинической стадии и 1 год 8 месяцев с клиническими проявлениями. Наследственный анамнез отягощен у 39,4% пациентов, у 15,1% (10/66 пациентов) заболевание установлено на доклинической стадии. У 59,1% (n=66) установлена церебральная форма заболевания (цАЛД), у 16,6% аденомиелонейропатия (АМН), у 24,2% изолированная надпочечниковая недостаточность (ИНН). Возраст установления НН в группе пациентов с АМН (15,6 года) статистически значимо отличался от установления НН у пациентов с цАЛД (7,4 года, p=0,001) и ИНН (5,6 года, p=0,000). Уровень ренина исследован у 22,7% при манифестации НН (15/66 пациентов), дефицит минералокортикоидов был установлен у 7 человек. Минералокортикоидную терапию назначали одновременно с глюкокортикоидной у пациентов с цАЛД, у пациентов с АМН и ИНН добавляли к терапии через 11 и 7 месяцев соответственно (различия между пациентами в группах с АМН и ИНН статистически не значимы). Комбинированную заместительную терапию получает 41% пациентов с цАЛД, 54,5% пациентов с АМН, 60% пациентов с ИНН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Все пациенты с установленным диагнозом Х-АЛД должны находиться под наблюдением эндокринолога на протяжении всей жизни для своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности. Важно оценивать уровень ренина при манифестации НН и при динамическом наблюдении для диагностики минералокортикоидной недостаточности и назначения терапии.

Для исключения Х-АЛД необходимо обследовать всех пациентов мужского пола с надпочечниковой недостаточностью независимо от возраста манифестации.

Необходимо тщательное обследование родственников пациентов для выявления Х-АЛД на доклиническом этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: надпочечниковая недостаточность; Х-сцепленная аденолейкодистрофия; аденомиелонейропатия; церебральная форма; заместительная гормональная терапия; гидрокортизон; флудрокортизон.

ADRENAL INSUFFICIENCY AS PART OF X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY

© Sofya R. Enikeeva^{1*}, Igor S. Chugunov¹, Mariya A. Kareva¹, Marina V. Kurkina², Ekaterina Y. Zakharova², Svetlana V. Michailova³, Olga B. Bezlepkina¹, Valentina A. Peterkova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a severe neurodegenerative metabolic disease with a frequency 1:17,000 in newborn boys. Being a major part of X-ALD with an incidence of 70–80% of patients, adrenal insufficiency (AI) is a life-threatening condition without timely treatment. The possibility of developing AI during the whole disease duration and the absence of any predictive factor for AI joining shows the necessity of studying AI in X-ALD patients to optimize current diagnostic and treatment algorithms.



AIM: To study diagnostic and therapeutic features of primary adrenal insufficiency due to X-ALD.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective observational comparative study was conducted in 66 male patients, examined and treated in the Pediatric endocrinology department of Endocrinology Research Centre, Research Centre for Medical Genetics, Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University Detached Structural Unit Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia) for 2014–2022. All of patients were diagnosed with primary AI and a genetically confirmed X-ALD.

RESULTS: The median age of X-ALD manifestation was 6.6 years [4.7; 11.1]. The earliest age of AI diagnosis was 1.5 years at the preclinical stage and 1 year 8 months with clinical symptoms. The renin level was studied in 22.7% at the manifestation of AI (15/66 patients), mineralocorticoid deficiency was found in 7 patients. Family history was positive in 39.4% of patients (n=66), only in 15.1% (10/66 patients) of patients the disease was established at the preclinical stage. In 59.1% (n=66) the cerebral form of the disease (cALD) was established, in 16.6% — adrenomyeloneuropathy (AMN), and in 24.2% — isolated adrenal insufficiency (PAI). Age of AI establishment in the group of patients with AMN (15.6 years) significantly differs from the establishment of AI in patients with cALD (7.4 years, $p=0.001$) and PAI (5.6 years, $p=0.000$). Mineralocorticoid therapy was prescribed simultaneously with glucocorticoid therapy in patients with cALD, in AMN and PAI patients it was added after 11 and 7 months, respectively (the differences between AMN and PAI groups were insignificant). Combined hormonal therapy receive 41% of patients with cALD, 54.5% of patients with AMN and 60% of patients with PAI.

CONCLUSION: It is necessary to examine all male patients with AI regardless of the manifestation age to exclude adrenoleukodystrophy, and it is also important to examine patients for the presence of AI regardless of X-ALD manifestation age. The assessment of renin level in the manifestation of AI is also needed to prescribe mineralocorticoid therapy timely. Studying family history is the main method to detect X-ALD at the preclinical stage.

KEYWORDS: adrenal insufficiency; X-linked adrenoleukodystrophy; adrenomyeloneuropathy; cerebral form; hormonal replacement therapy; hydrocortisone; fludrocortisone.

ОБОСНОВАНИЕ

Х-сцепленная аденолейкодистрофия (Х-АЛД) — нейродегенеративное заболевание, имеющее Х-сцепленный рецессивный тип наследования и характеризующееся вовлечением в патологический процесс нервной и эндокринной систем [1].

В 1910 г. учеными Haberland and Spieler было представлено первое описание клинического случая Х-АЛД у мальчика с развившейся надпочечниковой недостаточностью в возрасте трех лет с последующим присоединением неврологических нарушений в виде общей расторможенности, потери речи и способности к самостоятельному передвижению к 6,5 года, летальным исходом в возрасте 7 лет. Последующие описания серии клинических случаев были сделаны Schilder в 1912, 1913, 1924 гг., и аденолейкодистрофия некоторое время была известна как «болезнь Шильдера». Х-сцепленный характер наследования был определен в 1963 г. Fanconi et al. на основании описанных к этому времени клинических случаев. Термин «аденолейкодистрофия» был введен Michael Blaw в 1970 г. [2].

В России алгоритм биохимической (исследование уровня жирных кислот сочень длинной цепью — ОДЦЖК) и молекулярно-генетической (исследование гена *ABCD1*) диагностики аденолейкодистрофии впервые оптимизирован и введен в клиническую практику в МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова [3]. Описание неврологического дефицита при Х-АЛД, как одной из самых частых форм среди первичных лейкодистрофий, входящих в число наследственных болезней обмена веществ, и разработка алгоритмов дифференциальной диагностики с другими формами были проведены в ФГАУ ВО РНИМУ им. Пирогова в 2010 г. [4]. Тактика ведения пациентов мужского пола при выявлении первичной надпочечниковой недостаточности отражена в клинических рекомендациях и учебных пособиях, подготовленных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» [5, 6].

В настоящее время проводятся исследования по оптимизации терапии церебральной формы заболевания [7, 8], также продолжается изучение генофенотипической корреляции и поиск факторов, влияющих на клинический вариант заболевания и прогноз.

По данным литературы, аденолейкодистрофия встречается 1:17000 новорожденных мальчиков [9]. Х-АЛД является одной из самых частых патологий среди пероксисомных заболеваний и первичных лейкодистрофий у детей [4]. Доля Х-АЛД в структуре всей первичной надпочечниковой недостаточности у детей, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Италии, составляет 3,1%, являясь второй по частоте патологией после врожденной дисфункции коры надпочечников наравне с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа [10].

Идея о введении аденолейкодистрофии в программу неонатального скрининга появилась в 2004 г. у Hugo Moser et al., но только к 2006-му подходящий маркер — С26:0-лизофосфатидилхолин (С26:0-лизоФХ) — был найден и предложен к использованию. В декабре 2013 г. аденолейкодистрофия введена в программу неонатального скрининга в штате Нью-Йорк (закон о введении Х-АЛД в программу скрининга носит название закона Эйдана — по имени мальчика, умершего от аденолейкодистрофии, родители которого внесли значимый вклад в популяризацию идеи неонатального скрининга в Нью-Йорке), к 2019 г. скрининг проводился в 14 штатах США [2], к 2022-му — в 24 штатах [11]. Неонатальный скрининг включает определение концентрации С26:0-лизоФХ в сухих пятнах крови методом жидкостной хроматографии tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS), и в настоящее время пилотные проекты проводятся в небольшом количестве стран. По данным пилотных проектов, говорить об истинной частоте заболевания преждевременно, однако полученные результаты согласуются с общеизвестной частотой Х-АЛД [12].

Выделяют три основных формы заболевания: церебральную форму (цАЛД), аденомиелонеуропатию (АМН), изолированную надпочечниковую недостаточность (ИНН) [2]. Известно, что в ходе естественного течения заболевания может произойти поражение центральной нервной системы, и тогда заболевание перейдет в другую, более тяжелую форму.

Тяжесть и высокая летальность при Х-АЛД обусловлены степенью поражения нервной системы. В настоящее время традиционным методом лечения церебральной формы заболевания является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, при которой основной сложностью является поиск донора и развитие посттрансплантационных осложнений [13]. Другим методом терапии является генотерапия на основе лентивирусного вектора, с помощью которого модифицируют собственные CD34+ клетки пациента, внедряя в них нормальный ген *ABCD1* [14]. Основным ограничением этих двух методов является наличие узкого терапевтического окна — лечение возможно только на начальных стадиях болезни, которое часто бывает пропущено [13, 14].

В раннем выявлении Х-АЛД в будущем важную роль будет играть неонатальный скрининг, но на данном этапе одним из главных методов ранней диагностики остается выявление пациентов на основании клинических симптомов и обследование родственников пациента.

Надпочечниковая недостаточность, входящая в состав эндокринных нарушений при Х-АЛД, является патологией, которая может быть одним из первых признаков этого заболевания и также являться причиной жизнеугрожающих состояний и даже смерти пациента без своевременного назначенного лечения. Важно отметить, что надпочечниковая недостаточность может быть как манифестным симптомом, так и присоединиться в течение всего периода заболевания. Отсутствие какого-либо предиктивного фактора развития эндокринных нарушений диктует необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов эндокринологом [1, 2].

В основе патогенеза развития надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД лежит токсическое разрушение стероидпродуцирующих клеток избыточно накапливающимися в них ОДЦЖК. Их накопление в надпочечниках начинается еще внутриутробно, однако процесс поражения развивается постепенно: сначала поражаются пучковая и сетчатая зоны, ответственные за синтез кортизола и надпочечниковых андрогенов, с дальнейшим распространением на клубочковую зону, ответственную за синтез альдостерона. Скорость распространения процесса и его интенсивность разная, поэтому отмечается высокая вариабельность возраста развития клиники надпочечниковой недостаточности [15].

Другим звеном патогенеза является встраивание жирных кислот с очень длинной цепью в мембраны стероидпродуцирующих клеток, приводящее к снижению синтеза гормонов вследствие снижения ответа на стимуляцию АКТГ [15].

Третьим звеном патогенеза является уменьшение уровня свободного холестерина, вследствие его связывания с ОДЦЖК; соответственно, он становится менее доступен для стероидпродуцирующих клеток, и стероидогенез снижается. Чаще всего надпочечниковая недостаточность представлена изолированным дефицитом

глюкокортикоидов, однако, согласно патогенезу, в некоторых случаях развивается сочетанный глюко- и минералокортикоидный дефицит [2, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности диагностики, течения и лечения надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Анализ диагностики и течения заболевания проведен у пациентов, находящихся на обследовании и лечении на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, отделения медицинской генетики ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова за 09.2010–08.2022 гг.

Изучаемая популяция

Пациенты мужского пола с генетически подтвержденным диагнозом «Х-сцепленная аденолейкодистрофия» и наличием надпочечниковой недостаточности как компонента Х-АЛД.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза «Х-сцепленная аденолейкодистрофия» генетическим анализом (прямое секвенирование гена *ABCD1*), наличие надпочечниковой недостаточности по данным клинико-лабораторного обследования, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

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

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное динамическое ретроспективное сравнительное исследование.

Методы

Проведен анализ возраста манифестации Х-АЛД, времени от манифестации до присоединения дополнительного компонента заболевания. Манифестация заболевания может быть с клиники надпочечниковой недостаточности, с клиники поражения нервной системы, а также диагноз может быть установлен при обследовании родственников пациента. Пациенты были разделены на группы в соответствии с формой манифестации.

Далее пациенты были разделены на группы в соответствии с клинической формой заболевания.

Клиническая форма болезни определялась согласно международному консенсусу по ведению пациентов с Х-АЛД по совокупности данных исследования. Церебральная форма заболевания устанавливалась при наличии типичных очагов лейкодистрофии по данным МРТ головного мозга (гиперинтенсивный сигнал

в T2-взвешенном изображении и FLAIR режимах, снижение интенсивности сигнала в T1-взвешенных изображениях в области мозолистого тела, кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, с возможным распространением в затылочные и задние теменные отделы). Аденомиелонейропатия устанавливалась в отсутствие поражения головного мозга по данным МРТ при наличии неврологических симптомов заболевания (нарушение походки, спастический парапарез, нарушение функции тазовых органов и т.д.). Изолированная надпочечниковая недостаточность устанавливалась при наличии соответствующих клинико-лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности и отсутствии неврологических проявлений адренолейкодистрофии (клинически и по данным МРТ головного мозга).

Каждому пациенту проведено клиническое обследование (анамнез жизни и заболевания, исследование родословной), антропометрия (оценка роста, веса, полового развития по шкале Таннера). Дефицит или избыток роста и веса устанавливался при отклонении коэффициента стандартного отклонения на 2 SD от среднепопуляционных значений (SDS роста, для веса оценивался SDS индекса массы тела (ИМТ)), расчет производился по программе Aukology (референсные данные: UK Tanner Whitehouse).

Лабораторная диагностика включала исследование гормональных показателей (АКТГ, кортизол, ренин), биохимических показателей (натрий, калий, глюкоза сыворотки крови).

Показатели биохимического анализа крови определялись на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («Abbott Laboratories», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Определение концентраций гормонов выполнялось иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Cobas 600 (Roche, Франция).

Также всем пациентам была проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Магнитно-резонансная томография головы проводилась на аппарате «Magnetom Harmony» (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла, режим T1, T2, FLAIR с введением контрастного препарата на основе гадолиния.

Молекулярно-генетический анализ проводился методом прямого секвенирования гена *ABCD1* в лаборатории селективного скрининга ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям. Выделение ДНК из образцов крови осуществлено с помощью набора Diatom DNA Prep reagent kits (Bioscom, Russia) при следовании рекомендациям производителя. Секвенирование гена *ABCD1* произведено с использованием секвенатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems) при следовании протоколу производителя. Праймеры для проведения ПЦР синтезированы на основе референсной последовательности гена *ABCD1* NM_000033.3.3.4 с включением всех экзонов и примыкающих интронных областей.

Диагноз надпочечниковой недостаточности устанавливался по совокупности клинических данных (слабость и вялость, гиперпигментация кожных покровов,

эпизоды повторных рвот, тяга к соли) и данных лабораторного обследования. Дефицит глюкокортикоидных гормонов был установлен при получении двукратного превышения АКТГ верхней границы референсного интервала лаборатории (>150 пг/мл) при уровне кортизола менее 500 нмоль/л. Дефицит минералокортикоидных гормонов был установлен при получении показателей ренина, двукратно превышающих верхнюю границу референсного интервала (>100 мкЕд/мл) и/или гипонатриемии (натрий <135 ммоль/л) и гиперкалиемии (калий $>5,1$ ммоль/л).

Статистический анализ

Расчет статистических показателей производился с помощью статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и 25-м и 75-м квартилями. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна-Уитни, уровень $p < 0,05$ считался статистически значимым. Для сравнения трех групп использован критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. При выявлении статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с использованием критерия Манна-Уитни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол №24 от 24.11.2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 66 пациентов с доказанными патогенными вариантами гена *ABCD1* и подтвержденным диагнозом надпочечниковой недостаточности (НН). Медиана длительности динамического наблюдения составила 3,65 года [2,03; 7,3], от 6 месяцев до 33 лет (из подсчета исключены впервые выявленные пациенты).

Среди обследованной группы пациентов ($n=66$) самыми частыми жалобами при первом обращении к врачу были слабость (35 человек, 53%), гиперпигментация кожных покровов (32 человека, 48,5%), эпизоды повторных рвот (25 человек, 37,9%). Среди первых симптомов болезни неврологического характера были нарушение походки (15 человек, 22,7%), нарушения эмоциональной сферы (13 человек, 19,7%), нарушения высших корковых функций (12 человек, 18,2%), снижение слуха (10 человек, 15,2%). Спектр жалоб при манифестации заболевания представлен на диаграмме 1.

Медиана возраста манифестации симптомов адренолейкодистрофии, независимо от варианта дебюта, среди всех обследованных пациентов ($n=66$) составила 6,6 года [4,7; 11,74]. До окончательного подтверждения диагноза проходило в среднем 2,3 года, и медиана возраста постановки диагноза «X-сцепленная адренолейкодистрофия» составила 8,9 года [6,7; 13,9].

Среди всех пациентов ($n=66$) симптомы НН манифестировали в среднем в 6,7 года [5,0; 11,3]. Медиана возраста подтверждения диагноза «Надпочечниковая



Диаграмма 1. Спектр жалоб при X-АЛД.

Примечание: на данной диаграмме представлены жалобы на момент манифестации заболевания. Общее число пациентов — 66 человек. Символом «*» отмечены жалобы, более характерные для надпочечниковой недостаточности.

недостаточность» составила 8,3 года [6,3; 12,6]. Таким образом, диагноз «НН» был установлен в среднем через 1,6 года после манифестации. Среди тех пациентов, у которых НН стала первым симптомом заболевания, диагноз «X-АЛД» был установлен в 8,9 года [6,7; 13,9].

Самый ранний возраст диагностики НН — 1,5 года, при обследовании двух пациентов в связи с отягощенным наследственным анамнезом, самый поздний возраст развития НН — 32 года (2 пациента), НН в данных случаях присоединилась к уже существующему поражению нервной системы. Самый ранний возраст манифестации клинических симптомов НН — 1 год 8 месяцев.

Манифестация с клиники НН отмечена у 40 человек (60,7%), клиника поражения нервной системы как первой причины заболевания была у 16 человек (24,2%). На доклинической стадии в связи с отягощенным наследственным анамнезом диагноз адренолейкодистрофии был установлен 10 пациентам (15,1%). Медиана возраста в зависимости от варианта манифестации, а также время до присоединения дополнительного компонента заболевания представлены в таблице 1.

Среди пациентов, обследованных на доклинической стадии заболевания, у 8 человек (80,0%) диагноз надпочечниковой недостаточности был установлен при первичном обследовании, у 2 пациентов отмечалось развитие НН через 2,1 и 2,5 года. У 5 человек из 10 впоследствии отмечено присоединение поражения головного мозга по данным МРТ, и одному была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, двоим — генная терапия с помощью лентивирусного вектора в рамках клинического испытания препарата, 1 взрослый, который находится на динамическом наблюдении, и одному пациенту осуществляется поиск донора.

Всего наследственный анамнез отягощен у 26 человек (39,4% обследованных), однако диагноз «X-АЛД» заподозрен и установлен на основании семейного анамнеза лишь 10 пациентам (15,1%).

При первичном лабораторном обследовании данные об определении уровня глюкозы крови имеются у 14 пациентов (21,2%), уровня электролитов (натрий, калий) у 24 пациентов (36,6%). Гипогликемия (уровень глюкозы крови менее 3,3 ммоль/л) отмечена у 5 пациентов

Таблица 1. Сравнительные характеристики групп пациентов в зависимости от варианта дебюта X-сцепленной адренолейкодистрофии

	Дебют с поражения НС	Дебют с клиники НН	Обследование по отягощенному НА	p, Краскела-Уоллиса ANOVA
Количество пациентов	16	40	10	-
Медиана возраста манифестации, лет	6,6 [5,5; 10,9]	7,0 [5,0; 11,3]	7 [3,6; 12,6]	0,622
Время до присоединения дополнительного компонента, лет	До присоединения НН 1,2 [0,7; 1,7]	До присоединения поражения НС 2,8 [1,5; 5,5]		0,051

Примечание: НС — нервная система; НН — надпочечниковая недостаточность; НА — наследственный анамнез. Уровень $p < 0,025$ считался статистически значимым с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения.

(7,6%), а значимое снижение уровня натрия (менее 135 ммоль/л) выявлено у 16 пациентов (24,2%). Медиана уровня натрия при манифестации НН — 131,5 ммоль/л [122; 137,25]. Гиперкалиемия (выше 5,1 ммоль/л) отмечена у 7 человек (10,6%), максимальный уровень калия составил 6,2 ммоль/л, медиана уровня калия — 4,53 ммоль/л [4,03; 5,35]. Развитие кризовых состояний хотя бы один раз отмечено у 29 человек (43,9%).

При манифестации НН в гормональном анализе отмечалось значимое повышение уровня АКТГ до 1187 пг/мл [337,5; 1250,0] одновременно со значимым снижением уровня кортизола до 97,3 нмоль/л [44,5; 181,8], что подтверждало диагноз.

При манифестации НН гормональные исследования для подтверждения или исключения дефицита минералокортикоидов проведены у 15 человек (22,7%, n=66), у 7 из которых наличие минералокортикоидного дефицита подтверждено. При этом прямой ренин измерен у 10 человек — медиана уровня ренина составила 107,7 мЕд/л [74,25; 221,6], диагностически значимое

повышение уровня ренина (>100 мЕд/л) — у 5 человек. У 5 человек измерена активность ренина плазмы (АРП), у 2 из которых отмечается значимое повышение (>10 нг/мл/час) — 39 и 339 нг/мл/час.

Рост и вес в представленной когорте пациентов не отличался от популяционного — медиана SDS роста 0,27 [-0,48; 0,93], медиана SDS ИМТ — -0,03 [-1,0; 0,46]. Низкие показатели роста и веса (SDS <2,0) отмечались всего у 5 пациентов с церебральной формой заболевания и у 2 пациентов с ИНН.

На момент обследования на комбинированной глюко- и минералокортикоидной заместительной терапии (ГК- и МК-терапия) находился 31 человек (46,9%, n=66). Медиана дозы гидрокортизона независимо от клинической формы Х-АЛД составила 12,2 мг/м²/сут [9,88; 14,85], флудрокортизона — 50 мкг/сут [46,9; 81,3].

Сравнительные характеристики групп пациентов по формам Х-АЛД (церебральная форма, аденомиелонеуропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительные характеристики клинических форм Х-сцепленной аденолейкодистрофии

	Церебральная форма	Аденомиелонеуропатия	Изолированная надпочечниковая недостаточность	p, Краскела-Уоллиса ANOVA
Количество пациентов	39	11	16	-
Возраст манифестации Х-АЛД	6,4 года [4,5; 9,1]	12,6 года [8,0; 18,5]	5,6 года [4,0; 8,5]	0,021
Возраст установления НН	7,4 года [6,2; 10,2]	15,6 года [12,0; 18,5]	7,5 года [5,9; 9,7]	0,0008 P ₁₋₂ 0,040 P ₁₋₃ 1,000 P ₂₋₃ 0,029
Медиана SDS роста	0,41 SD [-0,76; 0,93]	0,24 SD [-0,14; 0,63]	0,26 SD [-0,28; 0,91]	0,959
Медиана SDS ИМТ	-0,38 SD [-1,41; 1,38]	0,51 SD [0,0; 1,01]	-0,02 [-0,46; 0,52]	0,089
Медиана дозы гидрокортизона, мг/м ² /сут	12,2 [10,5; 15,3]	13,9 [11,8; 15,9]	10,9 [9,4; 13,4]	0,534
Медиана дозы флудрокортизона, мкг/сут	50,0 [46,9; 100,0]	62,5 [50,0; 75,0]	62,5 [40,6; 112,5]	0,936
Количество пациентов на минералокортикоидной терапии, %	16 (41%)	6 (54,5%)	9 (60%)	-
Медиана длительности наблюдения	2,7 года [1,6; 4,6]	6,4 года [4,3; 8,9]	6,1 года [4,6; 8,9]	0,079
Медиана времени между началом ГК и добавлением МК-терапии	0 лет [0; 0]	0,9 года (11 месяцев) [0,3; 2,0]	0,6 года (7 месяцев) [0,0; 1,9]	0,0009 P ₁₋₂ 0,005 P ₁₋₃ 0,036 P ₂₋₃ 1,000

Примечание: Х-АЛД — Х-сцепленная аденолейкодистрофия; НН — надпочечниковая недостаточность; ИМТ — индекс массы тела. Данные по возрасту манифестации Х-АЛД и установления НН представлены в виде медианных значений с указанием 25-го и 75-го квартилей. Уровень p<0,006 считался статистически значимым с учетом поправки Бонферрони на множественные сравнения. P₁₋₂ — коэффициент статистической значимости при попарном сравнении церебральной формы и аденомиелонеуропатии, P₁₋₃ — коэффициент статистической значимости при попарном сравнении церебральной формы и изолированной надпочечниковой недостаточности, P₂₋₃ — коэффициент статистической значимости при попарном сравнении аденомиелонеуропатии и изолированной надпочечниковой недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Надпочечниковая недостаточность является одним из главных компонентов Х-сцепленной адренолейкодистрофии, встречается, по данным многих исследований, в 70–80% случаев [16–18].

Учитывая прогрессирующий характер заболевания, риск развития НН остается высоким в течение всей жизни с преимущественной манифестацией в первой ее декаде, что согласуется с полученными нами данными [16, 17].

Возраст манифестации Х-АЛД и НН как компонента не отличался от возраста, описанного в литературе и у пациентов с церебральной формой и изолированной НН, — и Х-АЛД, и НН манифестировали на первой декаде жизни. Среди пациентов с адреномиелонейропатией заболевание манифестирует в более старшем возрасте, что также соответствует мировым наблюдениям [2].

В настоящее время считается, что развитие надпочечниковой недостаточности обычно происходит у детей старше трех лет, однако Huffnagel et al. и Dubey et al. в 2019 г. показали развитие НН у пациентов более младшего возраста — в возрасте 7 и 5 месяцев (на доклинической стадии) [16, 17]. По данным нашего исследования, также выявлены случаи развития НН в более раннем возрасте — 1,5 года (на доклинической стадии) и 1 год 8 месяцев (с клиническими проявлениями). Наличие надпочечниковой недостаточности по результатам гормонального обследования вне клинических проявлений отмечается у 50–70% пациентов по данным литературы [16, 17], что также согласуется с показателями проведенного нами исследования (НН выявлена у 80,0%). Таким образом, важно проводить скрининг на наличие НН даже при отсутствии клиники, независимо от возраста установления Х-АЛД.

Тщательный сбор наследственного анамнеза и обследование родственников приведет к возрастанию числа пациентов, выявленных на доклинической стадии заболевания, увеличивая таким образом возможность своевременного применения этиотропного и патогенетического лечения, а также оберегая от возникновения жизнеугрожающих состояний вследствие развития недиагностированной надпочечниковой недостаточности. У обследованной нами когорты пациентов, несмотря на большую долю пациентов с отягощенным наследственным анамнезом (39,4%, 26 человек), Х-АЛД установлена на доклинической стадии только у 10 человек (38,5%).

Сроки установления диагноза НН в нашем исследовании составляют в среднем 2–3 года от начала клинических проявлений [16]. Эти сроки зависят от многих причин, среди которых можно выделить степень выраженности клинической картины, настороженность врачей, а также различные подходы к комплексному обследованию пациентов с Х-АЛД. Диагноз адренолейкодистрофии, по данным нашего исследования, был установлен в среднем через 2,3 года, независимо от клиники манифестации, что является достаточно длительным сроком и ухудшает прогноз пациентов. Установление диагноза в течение 1 года считается ранней диагностикой, которая позволяет выполнять мониторинг состояния нервной системы пациента тщательнее и проводить этиотропную или патогенетическую терапию на ранних стадиях [19]. По данным зарубежной литературы, реко-

мендуется проведение обследования для исключения надпочечниковой недостаточности при Х-АЛД начиная с 6 месяцев жизни каждые 3–6 мес до 10 лет, и затем — ежегодно [1, 16, 20]. В связи с этим представляется важным создание российских клинических рекомендаций по ведению этой группы пациентов.

Первичная надпочечниковая недостаточность в основном обладает неспецифическими клиническими проявлениями, имеющими хронический характер. Среди всех ее симптомов [21] основными являются слабость и утомляемость, потеря массы тела, гипотония, боль в животе, рвота, задержка физического развития. Специфическим проявлением НН является гиперпигментация кожных покровов, выраженная тяга к соли (при наличии дефицита минералокортикоидов) [20]. Жизнеугрожающими проявлениями надпочечниковой недостаточности являются кризовые состояния, как вследствие электролитных нарушений, так и вследствие выраженной гипогликемии [22], — их характеризует выраженная слабость, нарушение сознания, выраженная гипотония [20].

Рост и вес в исследуемой когорте пациентов значительно не отличался от популяционного, так же как при распределении по группам в соответствии с клиническими формами заболевания. Единичные показатели, выходящие за рамки референсного интервала, отмечались в группах пациентов с церебральной формой заболевания и изолированной надпочечниковой недостаточностью, — это может быть связано с более тяжелым течением заболевания у пациентов с церебральной формой, а также, вероятно, с более ранним возрастом манифестации заболевания в группах с цАЛД и ИНН.

Согласно нашему исследованию и данным зарубежных авторов, монотерапия глюкокортикоидами, а также сочетанная глюко- и минералокортикоидная терапия назначались пациентам приблизительно в равном проценте случаев [16], что говорит в первую очередь о поражении пучковой зоны коры надпочечников при сохранении клубочковой зоны интактной. Наиболее чувствительным маркером наличия минералокортикоидной недостаточности является исследование уровня ренина крови. Однако при манифестации НН данный показатель исследуется не у всех пациентов, это может быть связано с отсутствием настороженности врачей, забором крови для исследования после стабилизации состояния на фоне массивной инфузионной терапии, а также другими техническими трудностями в проведении исследования. По данным нашего и зарубежных исследований, скрининг дефицита минералокортикоидов при манифестации НН проводится у малого количества пациентов (22,7% — по данным нашего исследования и 16,8% — по данным Huffnagel et al. in 2019), что приводит к гиподиагностике минералокортикоидного дефицита у пациентов с Х-АЛД [16].

Прогрессирующий характер поражения коры надпочечников диктует необходимость динамически оценивать функцию клубочковой зоны перед назначением флудрокортизона у пациентов с уже установленной надпочечниковой недостаточностью.

Интерес представляет отсутствие взаимосвязи между дозой гидрокортизона и наличием побочных эффектов терапии: средняя заместительная доза глюкокортикоидов по данным настоящего исследования больше, чем

по данным исследования Huffnagel et al. от 2019 г. [16] (12,2 мг/м²/сут против 10,2 мг/м²/сут), однако осложненный в виде задержки роста, избытка веса у наблюдаемой нами когорты пациентов не выявлено. Оценка скорости роста как показателя отсутствия избытка глюкокортикоидной терапии, по данным зарубежной литературы и нашего исследования, не проводилась. Однако, учитывая отсутствие различий SDS роста и ИМТ от популяционных, по данным нашего исследования, вероятно, назначаемая доза ЗГТ не является избыточной для поддержания компенсации без развития побочных эффектов терапии.

Отмечаются различия и в средней дозе флудрокортизона, назначаемого пациентам: по данным нашего исследования, удовлетворительная компенсация достигнута на дозе 50 мкг/сут, по данным исследования Huffnagel et al. от 2019 г. — 100 мкг/сут [16]. Вероятно, это связано с различным подходом к ведению пациентов с Х-АЛД.

Выявленные различия в заместительной дозе гидрокортизона в зависимости от клинической формы заболевания (наибольшее количество гидрокортизона получают пациенты с АМН, наименьшее — с ИНН), вероятно, связаны с возрастом манифестации НН и разницей в подходе к лечению взрослых пациентов и детей.

Также одновременное назначение заместительной глюко- и минералокортикоидной терапии пациентам с церебральной формой вместо постепенного добавления минералокортикоидной в план лечения пациентам с АМН и ИНН может быть связано с тяжестью общего состояния, нежеланием оставлять пациента на динамическом наблюдении при получении лабораторных показателей в серой зоне, более внимательным подходом к скринингу компонентов адренолейкодистрофии.

Ограничение исследования

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов из-за малого объема выборки в связи с редкой встречаемостью заболевания, а также исключения из исследования пациентов только с неврологическими нарушениями и отсутствием НН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надпочечниковая недостаточность как компонент Х-АЛД характеризуется постепенным прогрессированием заболевания в виде этапного вовлечения в патологический процесс зон коры надпочечников. Церебральная форма заболевания характеризуется ранним дебютом с одновременным развитием глюко- и минералокортикоидного дефицита. Для адреномиелонейропатии характерна более поздняя манифестация заболевания и этапное развитие глюко- и минералокортикоидного

дефицита. ИНН занимает промежуточную позицию и, являясь больше диагнозом исключения, требует более внимательного наблюдения за появлением изменений, характерных для нервной системы при адренолейкодистрофии.

Обследование пациентов мужского пола с первичной надпочечниковой недостаточностью на наличие адренолейкодистрофии необходимо проводить независимо от возраста манифестации заболевания. Данные меры помогут улучшить и ускорить диагностику заболевания, тем самым увеличивая шансы пациентов получить эффективное лечение вовремя.

Необходимо проводить скрининг на наличие НН всем пациентам с установленным диагнозом «Х-АЛД» независимо от наличия симптомов и возраста манифестации, это уменьшит время диагностики НН и позволит вовремя назначить заместительную терапию.

У пациентов с наличием подтвержденной надпочечниковой недостаточности важно проводить оценку уровня ренина (активности ренина плазмы) для своевременного установления минералокортикоидного дефицита, назначения и коррекции соответствующей терапии. Это поможет предотвратить либо сократить количество кризовых состояний, представляющих угрозу жизни пациента.

Проведение скрининга в семьях, где выявлен пациент с Х-АЛД, в настоящее время является единственным способом установления диагноза Х-АЛД и НН как ее компонента на доклинической стадии. Он должен проводиться обязательно среди родственников мужского пола по материнской линии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Еникеева С.Р., Чугунов И.С., Карева М.А. — поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. — идея и дизайн исследования, редактирование текста, внесение ценных замечаний; Куркина М.В., Захарова Е.Ю. — проведение генетического исследования, интерпретация результатов, редактирование текста и внесение ценных замечаний; Михайлова С.В. — клиническое обследование пациентов, 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

- Engelen M, van Ballegoij WJC, Mallack EJ, et al. International Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2022;99(21):940-951. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000201374>
- Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):52-72. doi: <https://doi.org/10.1002/jdn.10003>
- Ломоносова Е.З., Руденская Г.Е., Шехтер О.В., и др. Клинико-генеалогические, биохимические и молекулярно-генетические характеристики X-сцепленной адренолейкодистрофии // *Медицинская генетика*. — 2006. — Т. 5. — №6 (48). — С. 38–47
- Михайлова С.В. Дифференциальная диагностика наследственных нейрометаболических заболеваний у детей // *Российский государственный медицинский университет*. — 2010

5. Орлова Е.М. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 44–49
6. Орлова Е.М., Карева М.А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение // *Пособие для врачей*. — 2008: 51 с.
7. Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А. Возможности новых технологий геномного редактирования в лечении X-сцепленной адренолейкодистрофии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — №2. — С. 104–7. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-2-104-107>
8. Клементьева Н.В., Попов В.С., Исаев А.А., Киселев С.Л. Получение улучшенного варианта вектора для генной терапии X-сцепленной адренолейкодистрофии // *Гены и Клетки*. — 2019. — Т. 14. — №3. — С. 112–112. doi: <https://doi.org/10.23868/gc122838>
9. Новиков П.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Воинова В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной адренолейкодистрофии. Май 2013 г. Доступно на: <https://med-gen.ru/docs/adrenoleikodistrofiya.pdf?ysclid=lbvzlttbw113179144>
10. Capalbo D, Moracas C, Cappa M, et al. Primary Adrenal Insufficiency in Childhood: Data From a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):762–773. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa881>
11. Moser AB, Seeger E, Raymond G V. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy: Past, Present, and Future. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):16. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns8010016>
12. Lee S, Clinard K, Young SP, et al. Evaluation of X-Linked Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in North Carolina. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1920356. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20356>
13. Schiller S, Henneke M, Gärtner J. Opening New Horizons in the Treatment of Childhood Onset Leukodystrophies. *Neuropediatrics*. 2019;50(04):211–218. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685529>
14. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700554>
15. Burtman E, Regelman MO. Endocrine Dysfunction in X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):295–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.01.003>
16. Huffnagel IC, Laheji FK, Aziz-Bose R, et al. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):118–126. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01307>
17. Dubey P, Raymond G V, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr*. 2005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.067>
18. Ryalls MR, Gan H-W, Davison JE. Adrenoleukodystrophy in the Differential Diagnosis of Boys Presenting with Primary Adrenal Insufficiency without Adrenal Antibodies. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(2):212–217. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0214>
19. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1049–1054. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1401-1>
20. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
21. Huffnagel IC, van de Beek M-C, Showers AL, et al. Comparison of C26:0-carnitine and C26:0-lysophosphatidylcholine as diagnostic markers in dried blood spots from newborns and patients with adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):209–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.012>
22. Eyal O, Levin Y, Oren A, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. *Eur J Pediatr*. 2019;178(5):731–738. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03348-1>

Рукопись получена: 07.08.2023. Одобрена к публикации: 11.09.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Еникеева Софья Рустэмовна [Sofia R. Enikeeva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3583-641X>; SPIN-код: 2844-1996; e-mail: enikeevasofia@gmail.com

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

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Mariya A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 50890310; e-mail: i_marusya@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: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 127520; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Куркина Марина Владимировна, к.м.н. [Marina V. Kurkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-6105>; SPIN-код: 4152-2221; e-mail: kurkina_marina87@mail.ru

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н. [Ekaterina Y. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 7296-6097; e-mail: doctor.zakharova@gmail.com

Михайлова Светлана Витальевна, д.м.н. [Svetlana V. Michailova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0192-8356>; e-mail: svetychvital@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Еникеева С.Р., Чугунов И.С., Карева М.А., Куркина М.В., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Надпочечниковая недостаточность в структуре X-сцепленной адренолейкодистрофии // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 83–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13335>

TO CITE THIS ARTICLE:

Enikeeva SR, Chugunov IS, Kareva MA, Kurkina MV, Zakharova EY, Michailova SV, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Adrenal insufficiency as part of X-linked adrenoleukodystrophy. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):83-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13335>

СИНДРОМАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ РИБОСОМАЛЬНОГО БЕЛКА EL13



© Н.А. Макрецкая^{1*}, И.Г. Воронцова², А.А. Буянова³, Д.О. Коростин³, Е.Е. Петрайкина², А.Н. Тюльпаков^{1,2}

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

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

³Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Задержка роста более 2 SD ниже среднего популяционного или предполагаемого семейного целевого роста классифицируется как низкорослость и может быть клиническим проявлением большого числа заболеваний. Использование в последние годы новейших методик молекулярно-генетического анализа позволило лучше понять патогенез наследственных форм низкорослости. Одними из недавно открытых механизмов развития данной патологии являются гетерозиготные патогенные варианты в гене *RPL13*, ассоциированные со спондилоэпиметафизарной дисплазией (СЭД), тип Исидора-Туте. Характерными фенотипическими особенностями для данной формы являются нормальные показатели роста при рождении, выраженная постнатальная задержка роста, платиспондилия, эпифизарные дефекты проксимального отдела бедренной кости, *coxa vara*, *genu varum*. В настоящем исследовании представлены клинико-рентгенологические характеристики первого в Российской Федерации пациента со СЭД, вызванной мутацией в гене *RPL13*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкорослость; скелетная дисплазия; спондилоэпиметафизарная дисплазия; *RPL13*.

SYNDROMIC GROWTH RETARDATION CAUSED BY IMPAIRED FUNCTION OF THE RIBOSOMAL PROTEIN EL13

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Inna G. Vorontsova², Anastasiia A. Buianova³, Dmitriy O. Korostin³, Elena E. Petraykina², Anatoly N. Tiulpakov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Growth retardation for more than 2 SD below the average population or presumed familial target height is classified as a short stature and may be a clinical manifestation of a large number of disorders. The use of the latest methods of molecular genetic analysis in recent years has allowed for a better understanding of the pathogenesis of inherited forms of a short stature. One of the recently discovered mechanisms of this pathology was monoallelic mutations in *RPL13* gene, leading to the development of Isidor-Toutain type spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEDM). Characteristic phenotypic features for this form are normal birth length, early postnatal growth deficiency, platyspondyly, proximal femoral epiphyseal changes, *coxa vara*, *genu varum*. This study presents the clinical and radiological characteristics of the first patient in the Russian Federation with SEMD caused by a mutation in *RPL13* gene.

KEYWORDS: short stature; skeletal dysplasia; spondyloepimetaphyseal dysplasia; *RPL13*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Низкорослость — это статистическое определение, представляющее собой отставание роста на два и более стандартных отклонения (SD) от среднего значения показателя для конкретной группы населения с поправкой на пол и возраст. Нарушение показателей роста и/или его скорости являются одним из основных поводов обращения к педиатру или эндокринологу. Несмотря на то, что в ряде случаев причины нарушения роста могут быть легко идентифицированы при сборе анамнеза, физикальном осмотре, биохимических и гормональных исследованиях, как, например, при целиакии, СТГ-дефиците, гипотиреозе, заболеваниях кишечника и других, в большинстве случаев патогенез и, главное, молекулярная основа развития данного

состояния остается неясна. Однако установка этиологической причины низкорослости является основополагающим фактором при выборе тактики лечения и наблюдения.

С патофизиологической точки зрения наследственные варианты низкорослости можно разделить на следующие подгруппы: дефекты, приводящие к нарушению функции оси гормон роста — ИФР-1; дефекты, приводящие к нарушению внутриклеточных сигнальных путей или фундаментальных клеточных процессов; и дефекты, приводящие к нарушению паракринной регуляции или активации транскрипционных факторов, присутствующих в ростовой пластине и необходимых для ее правильного развития [1]. К последней относятся наследственные скелетные дисплазии, в частности — спондилоэпиметафизарные дисплазии (СЭД).

Отличительной особенностью СЭД является сочетанное поражение тел позвонков и эпифизов трубчатых костей, и, как следствие, задержка роста с нарушением пропорций тела, которые могут быть клинически не выражены, особенно у детей раннего возраста. Неспецифичность и вариабельность клинических проявлений при данной патологии усложняют проведение дифференциальной диагностики как среди СЭД, так и с вариантами низкорослости, обусловленными эндокринными нарушениями.

Внедрение новых методов молекулярно-генетического исследования, в том числе высокопроизводительного секвенирования, позволило расширить наши представления о молекулярной основе наследственных заболеваний и вследствие этого улучшить диагностику данных состояний. Одним из заболеваний, для которого сравнительно недавно была установлена моногенная этиология, является спондилоэпиметафизарная дисплазия тип Исидора-Туте (Isidor-Toutain) [2]. В 2019 г. Le Caignes с соавт. показали, что данная форма СЭД обусловлена нарушениями в гене *RPL13* [3], и к настоящему моменту в мировой литературе описаны лишь единичные случаи данного заболевания [2–5].

В данной работе впервые в Российской Федерации представлены клинические, лабораторные и рентгенологические данные пациента с задержкой роста, обусловленной мутацией в гене *RPL13*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девочка от второй беременности (первая беременность — мальчик, здоров), протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести, в 12 недель — острый бронхит, в 23 недели — острый тубулоинтестинальный нефрит, острый пиелонефрит, в 30 недель — хронический пие-

лонефрит. При проведении ультразвуковой диагностики на сроке в 31 неделю выявлено укорочение трубчатых костей. Роды срочные, самостоятельные на 38-й неделе гестации. Длина при рождении — 42 см (-3.4 SD), масса — 2730 г (-0.9 SD). В первые сутки жизни у ребенка развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода на ИВЛ. В возрасте 1 мес проведена трахеостомия. В возрасте 1,5 года — попытка проведения деканюлизации, в динамике нарастающая дыхательная недостаточность, повторный перевод на ИВЛ.

В возрасте 3 лет 10 мес пациентка обследована эндокринологом в связи с наличием прогрессирующей задержки роста, диспропорций тела. При осмотре: рост — 69,3 см (-7.05 SD), верхний сегмент — 45,3 см (-5.4 SD), нижний сегмент — 24,0 см (-7.0 SD), вес — 10 кг (IMT SDS $+2.8$), окружность головы — 49 см (-0.61 SD). При осмотре обращали на себя внимание мелкие черты лица, преобладание мозгового черепа над лицевым, голубой оттенок склер, деформация грудной клетки, коленных суставов, кифоз, отмечалось ограничение подвижности тазобедренных суставов. Рост матери — 153 см, отца — 174 см.

В биохимическом анализе крови клинически значимых изменений нет: кальций общий — 2,49 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,28 ммоль/л, фосфор неорганический — 1,89 ммоль/л. В гормональном профиле уровень ИФР-1 соответствует возрастной норме — 81,7 нг/л (18,2–172,0). По данным рентгенографии нижних конечностей, в прямой проекции выявлена выраженная варусная деформация коленных суставов. Метаэпифизы всех костей, образующих правый и левый коленные суставы, расширены, вздуты. Соотношения в суставах неправильные (больше — в правом суставе). Суставные поверхности неровные, нечеткие, суставные щели неравномерные, расширены (рис. 1–2).

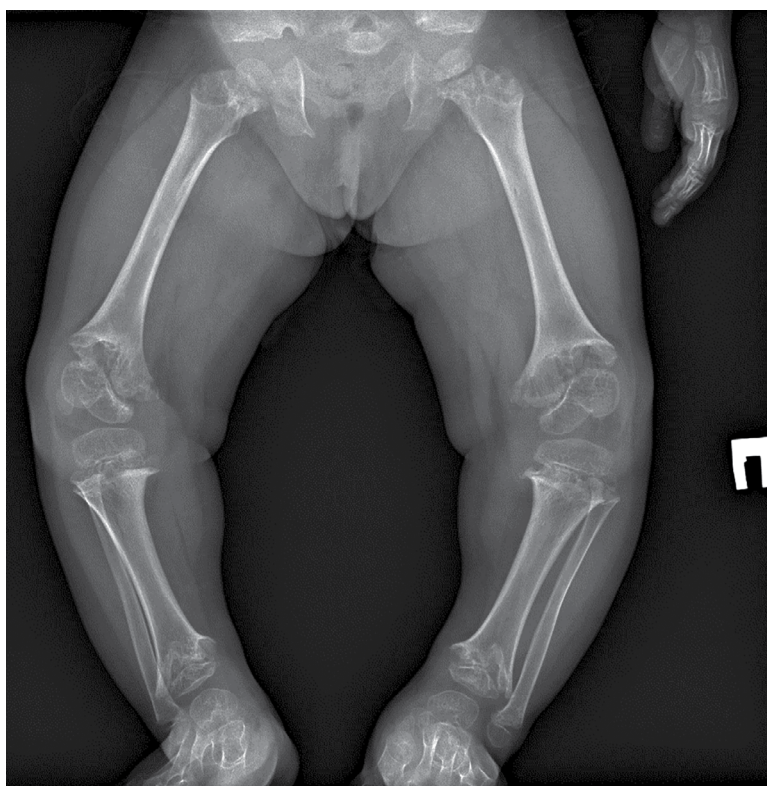


Рисунок 1. Рентгенография коленного и тазобедренного суставов в прямой проекции.



Рисунок 2. Рентгенография правого коленного сустава в боковой проекции.

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии в экзоне 6 гена *RPL13* (NM_000977.4: с.499C>T), приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в кодоне 167 (p.Arg167Ter). Указанный вариант нуклеотидной последовательности отсутствует в базе популяционных частот gnomAD. При обследовании родителей пациента изменений в указанном фрагменте гена *RPL13* не выявлено, что позволяет сделать вывод о происхождении выявленного у пробанда варианта *de novo*. В соответствии с критериями, используемыми для интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования [7, 8], вариант оценен как патогенный (PM2, PVS1, PS2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Isidor с соавт. в 2013 г. опубликована клиническая характеристика нового варианта СЭД у двух неродственных sibсов [2]. Основными фенотипическими особенностями являлись нормальная длина тела при рождении; снижение скорости роста в раннем постнатальном периоде; низкорослость; сгибательные контрактуры в тазобедренном суставе; genu varum; спондилоэпифизарные аномалии: платиспондилия, тяжелые прогрессивные метафизарные изменения, уменьшение размеров эпифизов проксимального отдела бедренной кости с выраженным соха vara, метафизарные аномалии верхних конечностей легкой степени и отсутствие каль-

цификатов; отсутствие нарушений интеллектуального развития и дополнительных скелетных аномалий.

Ген *RPL13* картирован на 16 хромосоме в локусе 16q24.3, кодирует рибосомальный белок eL13, состоящий из 211 аминокислотных остатков и являющийся компонентом рибосомальной субъединицы 60S человека [9]. В работе Le Caignes продемонстрировано увеличение количества предшественников 45S и 41S пре-rPHK в нокаутных по *PRL13* клетках HeLa, что приводило к раннему дефекту процессинга пре-rPHK [3]. Однако не все описанные в данной работе варианты оказывали значимый вклад в биосинтез рибосом, в связи с чем авторы предполагают, что *PRL13* может играть более значимую роль в трансляции определенных мРНК в хондроцитах и/или остеобластах.

Заболевание крайне редкое: в настоящий момент в мировой литературе описано 25 пациентов из 15 семей с СЭД, обусловленной различными мутациями в гене *RPL13* [2–5]. Тип наследования заболевания — аутосомно-доминантный. Интересно, что во всех случаях заболевание было обусловлено мутациями в двух горячих точках — сайте сплайсинга интрона 5 (60%) и 6 экзоне, в котором обнаружили миссенс-варианты (40%). Кроме того, для данного варианта СЭД более характерны мутации *de novo* (67%). Систематический анализ клинических и рентгенологических особенностей позволил установить основные характеристики данной формы СЭД [4]:

- нормальные весо-ростовые показатели при рождении — 100%;
- задержка роста: у детей — 87,5% ($\leq -3SD$ — 68,8%), у взрослых — 63% ($\leq -3SD$ — 50%);
- платиспондилия — 78%;
- эпифизарные дефекты проксимального отдела бедренной кости — 100%;
- Coxa vara — 91%;
- Genu varum — 82%;
- особенности, характерные для детей в допубертатном периоде: метафизарные дефекты — 100%, метафизарные угловые переломы — 86%.

Несмотря на то, что задержка роста выделена как одна из фенотипических особенностей для СЭД, обусловленной мутациями в гене *RPL13*, описана неполная пенетрантность данного признака даже внутри одной семьи, и ряд пациентов имели нормальные показатели роста [4, 5].

У нашей пациентки диагностированы ранее не описанные фенотипические особенности, в частности наличие внутриутробной задержки роста и развитие дыхательной недостаточности сразу после рождения. Не исключено, что данные состояния связаны с сопутствующими заболеваниями во время беременности и развитием фетоплацентарной недостаточности, а не с нарушением функции белка eL13. Между тем ген *RPL13* экспрессируется повсеместно, и можно ожидать, что у пациентов могут выявляться внескелетные изменения. На это может указывать, например, публикация Díaz-González с соавт., которые описали в своей когорте у пациентов колобому радужки, миопию и гипермобильность суставов [4]. Следует также отметить, что, в отличие от всех ранее описанных вариантов в *RPL13*, выявленная нами нуклеотидная замена должна приводить к укорочению белка, что может специфически влиять на его функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в отечественной литературе описан клинический случай спондилоэпифизарной дисплазии, обусловленной патогенным вариантом в гене *RPL13*. Представленное наблюдение подчеркивает сложность дифференциальной диагностики низкорослости у детей раннего возраста. Проведение полноэкзомного секвенирования в таких случаях является важным диагностическим методом для определения молекулярной природы заболевания и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

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

Участие авторов. Макрецкая Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Воронцова И.Г. — сбор материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Буянова А.А. — проведение аналитической части молекулярно-генетического исследования, редактирование текста; Коростин Д.О. — проведение молекулярно-генетического исследования; Петрайкина Е.Е. — сбор материала, анализ полученных данных, дизайн исследования, редактирование текста; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие законных представителей пациента на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Grunauer M, Jorge AAL. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38:29-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.12.003>
2. Isidor B, Geffroy L, de Courtivron B, et al. A new form of severe spondyloepimetaphyseal dysplasia: clinical and radiological characterization. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2645-51. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36132>
3. Le Caignec C, Ory B, Lamoureux F, et al. RPL13 Variants Cause Spondyloepimetaphyseal Dysplasia with Severe Short Stature. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1040-1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.024>
4. Díaz-González F, Parrón-Pajares M, Lucas-Castro E, et al. Evolution of clinical and radiological presentations of spondyloepimetaphyseal dysplasia, RPL13-related: Description of 11 further cases. *Clin Genet.* 2023;104(1):100-106. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14351>
5. Costantini A, Alm JJ, Tonelli F, et al. Novel RPL13 Variants and Variable Clinical Expressivity in a Human Ribosomopathy With Spondyloepimetaphyseal Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):283-297. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4177>
6. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
8. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, et al. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
9. Kenmochi N, Kawaguchi T, Rozen S, et al. A map of 75 human ribosomal protein genes. *Genome Res.* 1998;8(5):509-23. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.8.5.509>

Рукопись получена: 29.09.2023. Одобрена к публикации: 23.10.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Воронцова Инна Геннадьевна [Inna G. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код 7829-5461; e-mail: vorontsova-inna@mail.ru

Буянова Анастасия Александровна [Anastasiia A. Buianova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7894-9222>; SPIN-код 5725-7792; e-mail: anastasiabuianova97@gmail.com

Коростин Дмитрий Олегович, к.б.н. [Dmitriy O. Korostin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1343-2550>; SPIN-код: 3010-6036; e-mail: d.korostin@gmail.com

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petraykina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Воронцова И.Г., Буянова А.А., Коростин Д.О., Петрайкина Е.Е., Тюльпаков А.Н. Синдромальная задержка роста, обусловленная нарушением функции рибосомального белка eL13 // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 93-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13377>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Vorontsova IG, Buianova AA, Korostin DO, Petryaykina EE, Tiulpakov AN Syndromic growth retardation caused by impaired function of the ribosomal protein eL13. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):97-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13377>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У МУЖЧИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТЕСТОСТЕРОНА



© Т.С. Паневин^{1,2*}, Р.В. Роживанов³, Е.Г. Зоткин¹, М.Е. Диатроптов¹, С.И. Глухова¹, Е.Ю. Самаркина¹

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот — наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту гипогонадизма у мужчин с ревматоидным артритом (РА) и оценить его влияние на течение РА и сопутствующие заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одномоментное сплошное исследование включено 170 мужчин с РА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение уровня общего тестостерона с последующим разделением на подгруппы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик РА, а также по состоянию пуринового и углеводного обменов. Был выполнен корреляционный анализ между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Частота выявленного дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 24,1%. Были отмечены значимые корреляционные связи между уровнем общего тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) ($r=-0,29$), уровнем мочевой кислоты крови ($r=-0,19$) и С-реактивного белка ($r=-0,18$). Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с группой с нормальным уровнем тестостерона характеризовались более высокими индексом массы тела ($29,3 \pm 5,6$ vs $26,3 \pm 4,0$ кг/м²; $p<0,001$), уровнем глюкозы ($6,95 \pm 7,85$ ммоль/л vs $5,42 \pm 1,13$ ммоль/л; $p=0,034$) и мочевой кислоты ($354,6 \pm 110,7$ vs $317,5 \pm 84,8$ мкмоль/л; $p=0,03$) крови. Кроме того, пациенты с гипогонадизмом чаще страдали ожирением ($41,6\%$ vs $15,7\%$; $p=0,001$) и сахарным диабетом ($21,6\%$ vs $10,2\%$; $p=0,075$) без статистически значимой разницы, а также имели более высокий показатель СОЭ ($46,5 \pm 42,2$ vs $31,0 \pm 30,9$ мм/ч; $p=0,012$). Отмечена более частая встречаемость анемии при гипогонадизме ($32,4\%$ vs $16,7\%$; $p=0,041$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны со стадией и активностью РА, однако дефицит тестостерона сопровождался более частым развитием избыточной массы тела и ожирения, и ухудшением пуринового и углеводного обменов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит; тестостерон; гипогонадизм; андрогенодефицит.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN MEN DEPENDING ON TESTOSTERONE LEVELS

© Taras S. Panevin^{1,2*}, Roman V. Rozhivanov³, Evgeniy G. Zotkin¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Svetlana I. Glukhova¹, Elena Yu. Samarkina¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: It has been suggested that the presence of chronic immunoinflammatory rheumatic disease (CIRD) may be a factor that increases the likelihood of developing hypogonadism syndrome, and conversely, the presence of uncompensated testosterone deficiency may predispose to a greater risk of developing or more severe course of ICRD.

AIM: To study the incidence of hypogonadism in men with rheumatoid arthritis (RA) and evaluate its impact on the course of RA and concomitant diseases.

MATERIALS AND METHODS: A one-time continuous study included 170 men with RA who were undergoing inpatient treatment at the Federal State Budgetary Institution NIIR named after V.A. Nasonova. Patients were assessed for total testosterone levels and subsequently divided into subgroups with normal (>12 nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was carried out on the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of RA, as well as the state of purine and carbohydrate metabolism. A correlation analysis was performed between the level of total testosterone and some clinical and laboratory parameters.

RESULTS: The frequency of detected testosterone deficiency in the study group was 24.1%. Significant correlations were noted between the level of total testosterone and body mass index ($r=-0.29$), the level of blood uric acid ($r=-0.19$) and C-reactive protein ($r=-0.18$). Patients with hypogonadism compared to the group with normal testosterone levels were characterized

by higher body mass index (29.3 ± 5.6 vs 26.3 ± 4.0 kg/m²; $p < 0.001$), glucose levels (6.95 ± 7.85 mmol/l vs 5.42 ± 1.13 mmol/l; $p = 0.034$) and uric acid (354.6 ± 110.7 vs 317.5 ± 84.8 μ mol/l; $p = 0.03$) blood. In addition, patients with hypogonadism were more likely to suffer from obesity (41.6% vs 15.7%; $p = 0.001$) and diabetes mellitus (21.6% vs 10.2%; $p = 0.075$) without a statistically significant difference, and also had higher ESR (46.5 ± 42.2 vs 31.0 ± 30.9 mm/h; $p = 0.012$). A more frequent occurrence of anemia was noted in hypogonadism (32.4% vs 16.7%; $p = 0.041$).

CONCLUSION: Testosterone levels and the presence of hypogonadism were not associated with the stage and activity of RA, however, testosterone deficiency was accompanied by a more frequent development of overweight and obesity, and a deterioration in purine and carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; testosterone; hypogonadism; androgen deficiency.

ОБОСНОВАНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным иммуновоспалительным ревматическим заболеванием (ИВРЗ), встречающимся у 0,5–1% населения и приводящим к серьезным социально-экономическим последствиям и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. За последнее десятилетие были зарегистрированы новые генно-инженерные биологические препараты, а также ингибиторы Янус-киназ, применение которых позволяет достичь низкой активности или ремиссии у большинства пациентов [2]. Однако даже при соблюдении текущих рекомендаций существует группа пациентов, у которых не удается достичь клинической ремиссии или низкой активности заболевания [3].

Гипогонадизм у мужчин — это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2 типа и ожирения [4].

Предполагается, что наличие хронического ИВРЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот — наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту гипогонадизма у мужчин с ревматоидным артритом и оценить влияние гипогонадизма на течение РА и сопутствующих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Время исследования. Январь 2022 — июнь 2023 г.

Изучаемые популяции

Критерии включения: мужской пол, установленный диагноз ревматоидного артрита согласно соответствующим классификационным критериям РА ACR/EULAR 2010 г.

Критерии исключения: наличие анамнеза применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, наличие онкологиче-

ских заболеваний, сопровождающихся гиперэстрогемией, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

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

Сплошной (пациенты, поступавшие на стационарное лечение).

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное исследование.

Методы

Критерии включения и исключения определялись на основании анамнестических данных. У всех пациентов оценивались стандартные клинические и лабораторные показатели, определяемые в рамках лечения в ревматологическом стационаре.

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Гипогонадизм диагностировался при выявленном уровне общего тестостерона в крови $\leq 12,0$ нмоль/л. В последующем исследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения использовался t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -квадрат Пирсона. Для изучения взаимосвязи уровня тестостерона и других количественных показателей проводился корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, протокол №2 от 27.01.2022 г., дата подписания: 27.01.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 170 пациентов. Средний возраст составил $54,8 \pm 12,3$ года. Большинство пациентов имели развернутую или позднюю стадию РА, были серопозитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическим цитрулинированным пептидам, имели умеренную или высокую активность, вторую/третью рентгенологическую стадию. Как минимум одно внесуставное проявление РА отмечалось почти у каждого второго пациента. Помимо базисной противовоспалительной терапии, каждый второй пациент на момент включения в исследование принимал метилпреднизолон, а каждый третий — НПВП. Большинство пациентов имели нормальную или избыточную массу тела, в то время как ожирение встречалось лишь в 19% случаев, а сахарный диабет — в 11,2%. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 24,1%. Выявлены следующие значимые связи с уровнем общего тестостерона: слабая отрицательная связь с ИМТ ($r=-0,29$), уровнем мочевой кислоты ($r=-0,19$), уровнем С-реактивного белка ($r=-0,18$). По остальным количественным показателям, имеющим клиническое значение, статистически значимой корреляции не отмечалось (табл. 2).

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Среднее $\pm$ SD, медиана [Q25; Q75], %
Тестостерон (нмоль/л)	17,0 $\pm$ 7,4
Уровень тестостерона $\leq 12,0$ нмоль/л	24,1%
Возраст (лет)	54,8 $\pm$ 12,3
Стаж РА (лет)	6,0 [2,5; 10,0]
Стадия РА	
Очень ранняя	0,6%
Ранняя	6,5%
Развернутая	64,7%
Поздняя	28,2%
Серопозитивность по РФ	84,0%
РФ (ед/л)	149 [36; 440]
Серопозитивность по АЦЦП	77,5%
АЦЦП (ед/л)	67,1 [10,3; 200,0]
Серопозитивность по АНФ	70,3%
Активность РА	
Ремиссия	0,6%
Низкая	1,8%
Умеренная	42,9%
Высокая	54,7%
Индекс активности DAS28	5,2 $\pm$ 1,1
ЧБС	8,8 $\pm$ 5,6
ЧПС	5,2 $\pm$ 4,4
Эрозивная форма	82,4%
Рентгенологическая стадия	
1	4,1
2	53,5
3	28,8
4	13,5
Внесуставные проявления	44,7%
Ревматоидные узелки	20,4%
Синдром Шегрена	14,1%
Интерстициальное поражение легких	12,4%
Другое	5,3%
Класс функциональной недостаточности	
I	1,2%
II	78,8%
III	17,6%
IV	2,4%
Получаемое лечение на текущий момент	
Метотрексат	45,9%
Лефлуномид	27,6%
Сульфасалазин	12,9%
Гидроксихлорохин	11,2%
Метилпреднизолон	51,8%
НПВП	34,7%

Продолжение таблицы 1

Показатель	Среднее±SD, медиана [Q25; Q75], %
Предшествующая ГИБТ	30,6%
Локальное введение ГК в анамнезе	27,6%
Средняя доза метотрексата (мг/нед)	18,5±5,2
Средняя доза метилпреднизолона (мг/сут)	6,0±3,1
Гемоглобин (г/л)	141,9±16,0
Анемия (Hb<130 г/л)	20,0%
Гематокрит (%)	45,3±30,8
СОЭ (мм/ч)	34,8±34,5
С-реактивный белок (мг/л)	10,1 [3,9;31,8]
ИМТ (кг/м²)	27,0±4,6
Ожирение ≥1 степени	19,0%
Глюкоза (ммоль/л)	5,8±4,0
Сахарный диабет	11,2%
Креатинин (мкмоль/л)	78,7±20,2
СКФ (СКD-EPI, мл/мин/1,73)	103,3±20,6
Мочевая кислота (мкмоль/л)	326,6±92,9
Артериальная гипертензия	54,1%
Ишемическая болезнь сердца	7,6%
Остеопороз	10,6%

Примечание: РА — ревматоидный артрит; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; АНФ — антинуклеарный фактор; DAS — disease activity score; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Корреляция основных количественных показателей с уровнем тестостерона

Показатель	Значение r, значимость
Возраст	-0,0814 (p=0,29)
Стаж РА (лет)	0,0845 (p=0,27)
DAS28Ср6	-0,0309 (p=0,69)
ЧБС	0,0483 (p=0,53)
ЧПС	-0,0271 (p=0,72)
ИМТ	-0,2913 (p<0,001)*
Гемоглобин	0,1394 (p=0,07)
Гематокрит	0,1130 (p=0,14)
СОЭ	-0,0992 (p=0,2)
Глюкоза	-0,1366 (p=0,077)
Креатинин	-0,0762 (p=0,32)
СКФ (СКD-EPI)	0,0509 (p=0,51)
Мочевая кислота	-0,1894 (p=0,017)*
С-реактивный белок	-0,1842 (p=0,017)*
АНФ (титр)	-0,1271 (p=0,17)
РФ	0,2243 (p=0,008)*
АЦЦП	0,0477 (p=0,59)

* значимая корреляция.

Примечание: РА — ревматоидный артрит; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; АНФ — антинуклеарный фактор; DAS — disease activity score; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

Показатель	Тестостерон >12,0 нмоль/л	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л	Значимость (p)
Возраст (лет)	54,5±12,7	55,9±11,2	0,5
DAS28Срб	5,1±1,1	5,3±1,1	0,4
ЧБС	9,0±5,6	8,3±5,7	0,5
ЧПС	5,0±4,3	5,6±4,7	0,4
ИМТ (кг/м ²)	26,3±4,0	29,3±5,6	0,0003*
Гемоглобин (г/л)	143,3±15,2	137,3±17,6	0,037*
Гематокрит	46,6±34,9	41,3±7,6	0,3
СОЭ (мм/ч)	31,0±30,9	46,5±42,2	0,012*
Глюкоза (ммоль/л)	5,4±1,1	6,95±7,9	0,034*
Креатинин (мкмоль/л)	77,8±17,6	81,4±26,7	0,3
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73)	104±20,6	100±20,5	0,3
Мочевая кислота (мкмоль/л)	317,5±84,8	354,6±110,7	0,03*

*значимые межгрупповые различия согласно t-критерию Стьюдента.

DAS — disease activity score; ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

При сравнении количественных показателей в подгруппах пациентов с нормальным и сниженным ($\leq 12,0$ нмоль/л) уровнем тестостерона (табл. 3) при сопоставимом возрасте гипогонадизм был ассоциирован со значимо более высоким средним показателем ИМТ ($29,3 \pm 5,6$ vs $26,3 \pm 4,0$ кг/м²; $p < 0,001$). Также отмечены более высокие показатели глюкозы крови натощак ($6,95 \pm 7,85$ ммоль/л vs $5,42 \pm 1,13$ ммоль/л; $p = 0,034$) и мочевой кислоты ($354,6 \pm 110,7$ vs $317,5 \pm 84,8$ мкмоль/л; $p = 0,03$). Кроме того, пациенты с гипогонадизмом чаще страдали ожирением ($41,6\%$ vs $15,7\%$; $p = 0,001$) и незначимо чаще — сахарным диабетом ($21,6\%$ vs $10,2\%$; $p = 0,075$). Распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и остеопороза в обеих группах не различалась.

Помимо этого, показатели общего анализа крови также различались: при сниженном уровне тестостерона выявлена более высокая СОЭ ($46,5 \pm 42,2$ vs $31,0 \pm 30,9$ мм/ч; $p = 0,012$), а также более частая встречаемость анемии (уровень гемоглобина менее 130 г/л): $32,4\%$ vs $16,7\%$; $p = 0,041$.

Не было выявлено значимых межгрупповых различий по возрасту, основному индексу, отражающему активность РА (DAS28Срб), числу болезненных и припухших суставов, уровням ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллиннирующим пептидам (АЦЦП), используемым в настоящее время дозам метотрексата и метилпреднизолона, концентрации С-реактивного белка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в исследованиях. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как РА (ОР 1,31; 95% ДИ 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР 1,58; 95% ДИ 1,28–1,94) [6], в то время как прием андроген-депривационной терапии также был связан с увеличением риска развития РА [7].

Данные результаты могут быть обусловлены возможным влиянием половых гормонов на иммунную систему, и наоборот. В патогенезе ряда ревматических заболеваний важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при гипогонадизме может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать провоспалительные цитокины. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), способны снижать выработку тестостерона, оказывая влияние на ось гипоталамус-гипофиз-яичко, а также непосредственно в клетках Лейдига за счет угнетения активности ферментов стероидогенеза и активации ароматазы. Кроме того, снижение уровня тестостерона сопровождается активацией врожденного иммунитета, в частности пути аутовоспаления NF- κ B [5]. Напротив, терапия тестостероном оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в различных типах клеток [8].

Исследования андрогенного статуса у мужчин с РА представлены преимущественно ретроспективными исследованиями с небольшим объемом выборок. В исследовании Прокаевой Т.Б., проведенном в начале 1990-х гг., среди 56 мужчин с РА были отмечены значимо более низкие уровни общего и свободного тестостерона при более высоких значениях ЛГ и ФСГ по сравнению с группой контроля [9].

В шведском исследовании по типу «случай-контроль», проведенном на выборке 104 мужчин с ранним РА в возрасте от 30 до 69 лет (медиана 59 лет), выявлена отрицательная корреляция между уровнем тестостерона и активностью РА [10]. Гипогонадизм был выявлен у 31,7% пациентов с РА в сравнении с 7,1% группы контроля. Также отмечено, что пациенты старше 50 лет имели низкий уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) ($4,3 \pm 3,3$ Ед/л vs $6,2 \pm 2,1$ Ед/л, $p = 0,001$) при низком уровне тестостерона, что может указывать на центральный генез андрогенодефицита.

В исследовании Кондрашова А.А. и соавт. среди 59 пациентов с РА в возрасте 50–70 лет снижение уровня общего тестостерона менее 12 нмоль/л выявлено у 13,6%, в то время как снижение уровня свободного тестостерона менее 225 нмоль/л — у 49,2% [11]. Уровень общего тестостерона отрицательно коррелировал с ИМТ ($r=-0,52$, $p<0,001$).

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий в отношении активности, рентгенологической стадии, внесуставных проявлений РА, а также класса функциональной недостаточности в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона, хотя пациенты с андрогенодефицитом имели более высокие показатели СОЭ. Вместе с тем была обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем тестостерона и содержанием С-реактивного белка. Отсутствие различий по основным показателям активности (индекса DAS28, при расчете которого используются показатели СОЭ и С-реактивного белка) можно объяснить как недостаточным влиянием тестостерона на клинические проявления РА, так и особенностями выборки, которая была представлена больными в развернутой и поздней стадии заболевания (средняя продолжительность РА составляла 6 лет).

Выявленные различия в показателях ИМТ более частой встречаемости ожирения, а также в более высоком уровне глюкозы и мочевой кислоты при гипогонадизме у пациентов с РА открывают дискуссию о причинах данных изменений. В ряде исследований показана взаимосвязь между дефицитом тестостерона и развитием абдоминального ожирения, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и дислипидемии [12], в то время как применение тестостерон-заместительной терапии может способствовать снижению массы тела и окружности талии у пациентов с СД2 [13]. С другой стороны, само по себе ожирение является фактором риска снижения уровня тестостерона. Следует отметить, что в нашем исследовании большая часть пациентов не страдала ожирением, хотя и имела избыточную массу тела.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие клинической оценки гипогонадизма. Однако наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник AMS по результатам предшествующих исследований показал низкую специфичность, что, вероятно, связано с наличием хронического воспалительного поражения суставов, которое может влиять как на сексуальные аспекты, так и на результаты соматических и психологических вопросов в AMS. Так, в ранее упомянутом исследовании [11] при использовании опросника AMS среди пациентов с РА «андрогенодефицит» был выявлен в 87,5% случаев. При проведении корреляционного анализа между данными опросника AMS и активностью заболевания по DAS28 была выявлена умеренная прямая корреляция ($r=0,324$, $p=0,001$). При сравнении отдельных компонентов опросника с активностью заболевания имела умеренная прямая корреляция с соматическими симптомами ($r=0,451$, $p<0,001$) и слабая прямая корреляция с психологическими симптомами ($r=0,213$, $p=0,037$), в то время как связи

с сексуальными жалобами, которые являются наиболее значимыми симптомами гипогонадизма, установлено не было ($p=0,479$).

Кроме того, в нашем исследовании мы не определяли уровень ГСПГ и гонадотропинов, что планируется сделать на последующих этапах работы. Не определялся и уровень ТТГ и пролактина, при повышении которых также могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма. Кроме того, в настоящем исследовании не проводилась оценка уровня эстрадиола, повышение которого также может сопровождать снижение уровня тестостерона, что важно в данном случае, учитывая возможное активирующее влияние провоспалительных цитокинов на ароматазу [14, 15]. В дальнейших этапах исследования планируется определение вышеуказанных показателей.

Направления дальнейших исследований

Одним из путей уточнения первичности взаимовлияния тестостерона и избытка массы тела при РА может быть проведение проспективного исследования с назначением тестостерон-заместительной терапии и динамической оценки индекса массы тела, объема талии, показателей углеводного и пуринового обменов, а также активности РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечено отсутствие влияния уровня тестостерона и его дефицита на активность РА, однако пациенты со сниженным уровнем тестостерона имели лабораторные признаки нарушений углеводного (гипергликемия) и пуринового (гиперурикемия) обменов, а также повышение массы тела. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов, а также проведение сравнительных исследований с другими ИВРЗ, оценивающих влияние тестостерон-заместительной терапии на метаболические показатели и активность РА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №1021051503137-7 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии».

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

Участие авторов. Паневин Т.С. — концепция и дизайн исследования, получение, интерпретация результатов, написание статьи; Роживанов Р.В. — дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, редактирование статьи; Зоткин Е.Г. — концепция исследования, написание и редактирование статьи; Диатроптов М.Е. — получение данных, редактирование статьи; Глухова С.И. — анализ данных, написание статьи; Самаркина Е.Ю. — 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- Гордеев А.В., Матянова Е.В., Олюнин Ю.А., и соавт. Труднолечимый ревматоидный артрит (difficult-to-treat RA) в клинической практике ревматологического стационара. Первый взгляд // *Современная ревматология*. — 2022. — Т. 16. — №2. — С. 13-20 [Gordeev AV, Matyanova EV, Olyunin YuA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):13-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-13-20>
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 496-507 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):496-507] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12817>
- Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов // *Терапевтический архив*. — 2023. — Т. 95. — №5. — С. 429-433 [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):429-433 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.05.202199>
- Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983-2987. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3330-x>
- Yang DD, Krasnova A, Nead KT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):386-391. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx744>
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-3318. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>
- Прокаева Т.Б. Ревматоидный артрит у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Б. Прокаева. — М., 1991. — 25 с.
- Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(3):285-289. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.3.285>
- Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология*. — 2021. — Т. 59. — №6. — С. 700-707 [Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):700-707 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-700-707>
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int. J. Androl*. 2009;32(6):587-98. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x>
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(9):967-81. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0480-2>
- Castagnetta LA, Carruba G, Granata OM, et al. Increased estrogen formation and estrogen to androgen ratio in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2597-2605
- Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A460-A464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.014>

Рукопись получена: 20.09.2023. Одобрена к публикации: 02.11.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паневин Тарас Сергеевич**, к.м.н. [Taras S. Panevin, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н. [Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; SPIN-код: 6061-2318; e-mail: ezotkin@mail.ru

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

Диатроптов Михаил Евгеньевич, д.м.н. [Mikhail E. Diatroptov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>; SPIN-код: 7587-3702; e-mail: tarasel@list.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.м.н. [Svetlana I. Gluhova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; SPIN-код: 3151-2282; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

Самаркина Елена Юрьевна [Elena Yu. Samarkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>; SPIN-код: 7839-3145; e-mail: samarkinale@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Зоткин Е.Г., Диатроптов М.Е., Глухова С.И., Самаркина Е.Ю. Клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 98-104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13373>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Diatroptov ME, Glukhova SI, Samarkina EY. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in men depending on testosterone levels. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):98-104. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13373>