

TOM 71 №1 2025
2025 VOL. 71 ISS. 1

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU



ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР



Государственный научный центр Российской Федерации «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

1925-2025

Дорогие друзья!

В 2025 году исполняется 100 лет со дня подписания Н.А. Семашко, наркомом здравоохранения РСФСР, приказа о создании Эндокринологического научного центра (ЭНЦ), по существу — приказа о создании эндокринологической службы страны. За сто лет работы Центр прошел долгий путь как головной исследовательский центр и уникальное лечебное учреждение.

Практически одновременно с началом работы ЭНЦ было создано Российское общество эндокринологов и начат выпуск журнала, посвященного эндокринологии «Вопросы эндокринологии» (ныне — «Проблемы эндокринологии»). На его страницах врачи страны находят необходимую для работы информацию — от описаний единичных случаев редчайших заболеваний до детальных сообщений о новейших научных достижениях и их системного анализа, сочетающего популяционный и персонализированный подходы.

100-летие Эндокринологического научного центра — это история успеха, основанная на научных открытиях, инновациях и заботе о пациентах. Центр продолжает оставаться лидером в области эндокринологии, с каждым годом укрепляя свои экспертные позиции. Однако это не только праздник достижений, но и возможность взглянуть в будущее. Центр планирует продолжать развивать направления исследований, внедрять новые технологии и, конечно, расширять спектр лечебных возможностей, и публикации об этом Вы найдете на страницах журнала. Кроме того, наш журнал в течение юбилейного года предоставит свои страницы для публикаций об истории отечественной эндокринологии, о наших великих учителях, давших нам сегодня возможность гордиться отечественной эндокринологией.

**2025 год — юбилейный для ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
Эндокринологического научного центра и для всей российской эндокринологии.
Ждем новой встречи с Вами, дорогие читатели, на страницах нашего журнала!**

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

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

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 03.02.2025 г.
Подписано в печать 28.02.2025 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 18.05.2015 Свидетельство ПИ № ФС77-61847

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 71, №1

Январь-Февраль

2025

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. 71 Issue 1

January-February

2025

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

Olga B. Bezlepikina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

AMETOV A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

ANDREEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

BELOVALOVA I.M., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

BONDAR I.A., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)

GERASIMOV G.A., MD, Prof. (USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)

GUSEV O.A., MD, PhD, Associate Professor (Yokohama City, Kanagawa, Japan)

DEMIDIVA T.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

DOGADIN S.A., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)

FADEYEV V.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

KISELEVA T.P., MD, PhD, Prof. (Ekaterinburg, Russian Federation)

KHADARTSEVA E.L., (Republic of North Ossetia-Alania, Russian Federation)

KUZNETSOV N.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

MOKRYSHEVA N.G., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

MORUGOVA T.V., MD, PhD, Prof. (Ufa, Russian Federation)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

NEUMANN H.P.H., prof. (Freiburg, Germany)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

PETUNINA N.A., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

ROZHINSKAYA L.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)

SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)

SURKOVA E.V., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

TYULPAKOV A.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

UGRYUMOV M.V., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

VAKS V.V., PhD (Swindon, Wiltshire, England, UK)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Prof. (Kazan, Russian Federation)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

VOLCHKOV P.Y., PhD (Moscow, Russian Federation)

VOROKHOBINA N.V., MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russian Federation)

SHEPELKEVICH A.P., MD, PhD, Prof. (Minsk, Republic of Belarus)

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсатарова, Ж.А. Ужегова ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА С РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ: В ФОКУСЕ ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ	4	Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Uzhegova Z.A. GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE FROM BIRTH UNTIL THE SENESCENCE: FOCUS ON THE REPRODUCTIVE MEDICINE INSTITUTE OF THE NATIONAL RESEARCH CENTRE FOR ENDOCRINOLOGY
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.С. Сенюшкина, В.А. Иоутси, Е.С. Смолин, Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ	10	Troshina E.A., Platonova N.M., Senyushkina E.S., Ioutsi V.A., Smolin E.S., Nikankina L.V., Zuraeva Z.T. INVOLVEMENT OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF THYROID DISEASES: DIAGNOSTIC MARKERS AND ANALYTICAL METHODS FOR DETERMINATION
Е.А. Абойшева, Е.С. Авсиевич, М.О. Корчагина, М.В. Дегтярев, Е.Е. Бибик, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Пигарова, М.С. Шеремета ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЭКТОПИРОВАННОГО ОБРАЗОВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	20	Aboisheva E.A., Avsievich E.S., Korchagina M.O., Degtyarev M.V., Bibik E.E., Beltsevich D.G., Pigarova E.A., Sheremeta M.S. MANAGEMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH RARE LOCALIZATION OF ECTOPIC PARATHYROID ADENOMA
Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Д.П. Ставицкая, Е.В. Кудинова КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА	27	Volkova N.I., Davidenko I.Y., Stavitskaya D.P., Kudinova E.V. A COMBINATION OF KLINEFELTER SYNDROME AND THE CLASSIC FORM OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX: CLINICAL OBSERVATION
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
М.Ю. Сорокин, Б.Б. Пинхасов, Ю.В. Лутов, В.Г. Селятицкая ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ	32	Sorokin M.Y., Pinkhasov B.B., Lutov Y.V., Selyatitskaya V.G. FEATURES OF GLYCEMIC VARIABILITY IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF OBESITY
Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, Л.И. Ибрагимова ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИНГА САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	40	Suplotova L.A., Alieva O.O., Ibragimova L.I. THE IMPACT OF REMOTE MONITORING OF GLYCEMIA SELF- CONTROL ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
О.Н. Бондаренко, М.В. Ярославцева, Г.Р. Галстян, Н.Г. Мокрышева МЕДИАКАЛЬЦИНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	50	Bondarenko O.N., Yaroslavceva M.V., Galstyan G.R., Mokrysheva N.G. ARTERIAL MEDIAICALCINOSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: ETIOPATHOGENETIC AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
А.А. Буйанова, И.Г. Воронцова, А.Ф. Самитова, Ю.А. Василиадис, Е.Е. Петрайкина, Е.С. Демина, А.Н. Тюльпаков СЛУЧАЙ ТЕСТИКУЛЯРНОГО НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XX, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МНИМЫМ СИНОНИМИЧНЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ WT1: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ВНУТРИУТРОБНОЙ ВИРИЛИЗАЦИИ У ДЕВОЧКИ	60	Buyanova A.A., Vorontsova I.G., Samitova A.F., Vasiliadis I.A., Petraykina E.E., Demina E.S., Tiulpakov A.N. A CASE OF 46,XX TESTICULAR DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT DUE TO AN APPARENT SYNONYMOUS VARIANT IN THE WT1 GENE: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE VIRILIZATION SYNDROME IN A GIRL
Н.А. Мазеркина, С.К. Горелышев, А.Н. Саватеев, Н.А. Стребкова, А.Л. Калинин ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ГОРМОНОМ РОСТА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ РОСТОВОГО ПРОГНОЗА У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	66	Mazerkina N.A., Gorelyshev S.K., Savateev A.N., Strebkova N.A., Kalinin A.L. FIRST EXPERIENCE USING AN AROMATASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH GROWTH HORMONE TO IMPROVE GROWTH PROGNOSIS IN A 14-YEAR-OLD BOY WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY AFTER TREATMENT OF CRANIOPHARYNGIOMA. A CASE-REPORT
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
М.О. Корчагина, Е.Н. Андреева, М.С. Шеремета, Г.А. Мельниченко РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	72	Korchagina M.O., Andreeva E.N., Sheremeta M.S., Melnichenko G.A. FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER RADIOIODINE THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA
Ю.С. Абсатарова, Ю.С. Евсеева, Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, Р.К. Михеев ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ И СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	83	Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K. DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Т.Л. Каронова, В.В. Салухов, Ф.Х. Дзгоева, Е.А. Пигарова, Г.Р. Галстян, С.В. Булгакова, Г.Р. Вагапова, Н.И. Волкова, Т.П. Киселева, Т.Н. Маркова, О.В. Ремизов, Л.А. Скакун, В.Л. Тюльганова, В.В. Являнская ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	92	Karonova T.L., Salukhov V.V., Dzgoeva F.K., Pigarova E.A., Galstyan G.R., Bulgakova S.V., Vagapova G.R., Volkova N.I., Kiseleva T.P., Markova T.N., Remizov O.V., Skakun L.A., Tyulganova V.L., Yavlyanskaya V.V. VITAMIN D DEFICIENCY IN OVERWEIGHT PATIENTS: CURRENT STRATEGIES AND PRACTICAL ASPECTS

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА С РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ: В ФОКУСЕ ИНСТИТУТ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ



© Р.К. Михеев^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, О.Р. Григорян¹, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсатарова¹, Ж.А. Ужегова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Гинекологическая эндокринология (эндокринная гинекология) — уникальное интегративное направление репродуктивной медицины, сформировавшееся в последние 50 лет благодаря прорывным открытиям в области гинекологии, эндокринологии и терапии. Согласно действующему законодательству (приказ МЗ РФ от 07.10.2015 г. №700н) специальность «врач-эндокринолог-гинеколог» в классификаторе Минздрава России отсутствует, в то время как служба эндокринной гинекологии испытывает дефицит кадров из-за сложившейся необходимости подготовки врачей по 2 программам ординатуры: эндокринологии и акушерству и гинекологии. На сегодняшний день 80% обращений за гинекологической помощью обусловлены нарушениями эндокринного генеза, остальные 20% (инфекции, передающиеся половым путем, орфанные заболевания) — неэндокринного характера. Целью данной статьи является освещение современного состояния, актуальности развития службы эндокринной гинекологии в ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии в рамках оказания персонализированной помощи на всех этапах жизни женщины.

Статья посвящается 100-летию основания ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гинекология; эндокринология; онтогенез; рождение; менопауза; персонализация.

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE FROM BIRTH UNTIL THE SENESCENCE: FOCUS ON THE REPRODUCTIVE MEDICINE INSTITUTE OF THE NATIONAL RESEARCH CENTRE FOR ENDOCRINOLOGY

© Robert K. Mikheev^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Zhanna A. Uzhegova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Gynecological endocrinology (also known as endocrine gynecology) is the unique integrative area of reproductive medicine. It was established circa 50 years ago due to breakthrough discoveries in the gynecology, endocrinology and internal medicine. According to Russian legislation there is no such specialization as endocrinologist-gynecologist but there is a lack of appropriate doctors due to complicated residence post-diploma system in Russian national healthcare. Nowadays 80% gynecological disorders are related to endocrinopathies in opposite to 20% caused by sexually transmitted infections and orphan diseases. The aim of the present article is to present modern condition of female healthcare and actuality of endocrine gynecology service development in the Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia).

The article is dedicated to the 100th anniversary of the National Research Centre for Endocrinology of the Russian Ministry of Health.

KEYWORDS: gynecology; endocrinology; ontogenesis; childbirth; menopause; personalization.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно научной концепции о физиологии функциональных систем, выдвинутой в XX в. академиком АН СССР П.К. Анохиным (1889–1974), женская репродуктивная система представляет собой многоуровневую иерархическую систему, направленную на достижение полезного результата — обеспечение менструальной, детородной и органопротективной функций. На протяжении всей жизни женщины, от рождения до глубо-

кой старости, репродуктивная система неизбежно подвергается значительным функциональным нагрузкам, чреватых развитием различных вариантов коморбидности. Аккумуляция стресс-обусловленных сбоев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси — с одной стороны, и заметное расширение клинико-лабораторных возможностей XXI в. — с другой, обеспечили в последние годы глобальный рост гинекологической заболеваемости. Задача по решению данной проблемы возложена на службу гинекологической эндокринологии

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

(эндокринной гинекологии), первые попытки по организации которой были выполнены еще в 1930–1940-е гг. благодаря пионерским исследованиям д.м.н. Е.И. Кватера (1894–1972) [1]. Исторический прорыв в вопросах разработки мер профилактики, диагностики и лечения гормонально детерминированных нарушений репродуктивной системы состоялся благодаря организации в 1960 г. в стенах НИИЭиХГ (ныне — ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России) группы эндокринной гинекологии, заслуженно добившейся в наши дни статуса флагманского подразделения по своему профилю в масштабах Российской Федерации. Основополагающий вклад в формирование данного подразделения был внесен руководителями группы (ныне — отделения): д.м.н. И.В. Голубевой (1921–1986 гг.) и д.м.н. А.А. Пищулиным (1946–2005 гг.) [2]. В настоящий момент в рамках Института репродуктивной медицины (директор — д.м.н., проф. Е.Н. Андреева) ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (директор — член-корр. РАН, д.м.н., проф. Н.Г. Мокрышева, президент — акад. РАН, д.м.н., проф. И.И. Дедов), в отделении эндокринной гинекологии, ежегодно получают помощь более 10 000 пациенток с гинекологической патологией эндокринного генеза.

ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА В ПЕРИОДЕ ДЕТСТВА

В отличие от репродуктивной системы женщин фертильного периода, представленной пятью звеньями (ЦНС, вентро- и дорсомедиальные аркуатные ядра гипоталамуса, аденогипофиз, яичники, органы-мишени), для новорожденных девочек ввиду транзиторного влияния материнских (плацентарных) эстрогенов, супрессии по механизму отрицательной обратной выработки гипофизарных гонадотропинов и гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) связи характерно сохранение активности только 3 звеньев [3]. Патогномичным признаком функциональной активности репродуктивной системы у новорожденных девочек в течение первых 10 суток жизни вследствие остаточной активности плацентарных эстрогенов является т.н. синдром отмены материнских эстрогенов. К основным клиническим проявлениям данного состояния относятся нагрубание молочных желез [4], мажущие/капельные кровяные выделения из половых путей («микроменструации») [5]. В норме данное «кризовое» состояние самостоятельно купируется по мере клиренса материнских эстрогенов на 11-е сутки жизни и не требует медицинского вмешательства. До 7–9 лет репродуктивная система девочек находится в состоянии низкой функциональной активности, пока не наступает цепная реакция в составе активации ксисспептин-вырабатывающих KNDy-нейронов аркуатного ядра гипоталамуса, последующего пульсационного высвобождения (в фолликулярной фазе — 1 раз в 60–90 мин, в лютеиновой фазе — каждые 2–4 часа) ГнРГ, а также частотозависимой выработки ФСГ и ЛГ аденогипофизом [6].

Нозологии, связанные с нарушениями репродуктивной системы в допубертатном периоде, находятся в зоне ответственности акушеров-гинекологов, эндокринологов и хирургов педиатрического профиля.

Амбулаторно-поликлиническая и стационарная помощь пациенткам детского и подросткового возраста успешно оказывается в ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России за счет коллаборации сотрудников Института детской эндокринологии (директор — д.м.н., проф. О.Б. Безлепкина) и Института репродуктивной медицины (директор — д.м.н., проф. Е.Н. Андреева).

ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА В ПЕРИОДЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Половое созревание (пубертатный период; от лат. *pubertas* — половая зрелость) у девочек — это генетически программируемый и строго поэтапно структурированный физиологический процесс соматического и репродуктивного становления во втором десятилетии жизни с длительностью около 10 лет. Именно в этом периоде закладываются психофизиологические механизмы готовности к продолжению рода, происходит адаптация социальной активности к предстоящим циклическим гормональным изменениям. Происходит переход индивидуума женского пола из зоны ответственности педиатрической службы в зону ответственности акушера-гинеколога женской консультации, родильного дома, отделения эндокринной гинекологии, а в случае диагностируемого бесплодия — репродуктолога. Принято различать в данном процессе следующие этапы: препубертат (с 7–9 до 10–11 лет), I фаза (с 10–11 до 12–14 лет), II фаза (с 12–14 лет до 17–19 лет).

Препубертат

Инициация пубертата осуществляется в первую очередь за счет постепенного повышения выработки в сетчатом слое надпочечников андрогенов, в частности ДГЭА и ДГЭА-С (адренархе). Выработка ДГЭА и ДГЭА-С (в комплексе с СТГ и ИФР-1) способствует удлинению трубчатых костей в процессе ростового скачка, достигая взрослых значений уже к 12 и 15 годам соответственно. Активируется внегонадный синтез эстрогенов: андрогены (андростендион и тестостерон) начинают подвергаться в жировой ткани конверсии в эстрогены (эстрон и эстрадиол) за счет активности ароматазы (изоформы цитохрома P-450), что способствует феминизации фигуры за счет расширения тазовых костей.

Примерно через 2–3 года после свершившегося адренархе иницируется импульсная секреция ГнРГ гипоталамусом — гонадархе, что приводит к активизации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: в аденогипофизе запускается импульсная секреция гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в сочетании с СТГ, за счет синтеза рецепторов к гонадотропинам, на овариальных фолликулах обеспечивается синтез эстрогенов для органов-мишеней [7].

I фаза

Пограничной временной точкой между препубертатом и I фазой пубертата является телархе (от др.-греч. *θηλή* — «сосок» и *ἀρχή* — «начало») — начало эстроген-ассоциированного увеличения молочных желез. Определяемое физикально увеличение молочных желез позволяет клиницисту констатировать факт свершившегося начала эстрогенизации организма девочки.

Следующим значимым событием является последовательное формирование характерного третичного волосяного покрова по женскому типу: в области лобка — в виде перевернутого треугольника основанием вверх (пубархе; от лат. *pubis* — «лобок»), а также в области подмышечных впадин (аксиллархе; от лат. *axillaris* — подмышечный). Для оценки динамики изменений волосяного покрова у пациенток принято использовать шкалу Маршалла-Таннера [8].

II фаза

О начале II фазы пубертата сигнализирует наступление менархе (от др.-греч. *μήν* «месяц» + *ἀρχή* «начало») — первой менструации, уточнение возраста которой является необходимым пунктом при оформлении медицинской документации вне зависимости от профиля оказания помощи. Первая менструация — сигнал состоявшегося начала подготовки организма девочки к деторождению. Во II фазу пубертата происходит становление цирхорального ритма выработки ГнРГ в гипоталамусе, что способствует: цикличности секреции гонадотропинов в аденогипофизе, цикличности выработки эстрогенов и прогестерона в яичниках и впоследствии — установлению регулярного менструального цикла, либо сразу, либо в течение следующих 6–12 месяцев после менархе.

Зачастую менструации девочек во II фазу пубертата являются ановуляторными (у ~80%), нерегулярными и затянувшимися (до 7 суток и более).

У большинства девочек менструации начинаются в 12–14 лет, однако в генеральной совокупности данный показатель вариабелен ввиду наследственных, конституциональных факторов, коморбидности и питания. Принято считать, что условиями наступления менархе является масса тела 47–48 кг, а также доля жировой ткани 20–22% по данным биоимпедансометрии. Необходимо уточнить о негативном влиянии избытка жировой массы тела на репродуктивное здоровье в будущем: по данным исследования Deng P et al. (2023 г.) ($n=118291$), объем висцеральной жировой ткани способствует ускорению возраста наступления менархе ($\beta=-0,33$; 95% ДИ -0,49; -0,16) и одновременно повышает риск развития преэклампсии в будущем при наступлении беременности (ОР 1,65, 95% ДИ 1,23–2,20) [9].

«Периферическим эффектом» менархе является эстроген-ассоциированное окостенение ростковых зон и торможение скорости линейного роста девочек; в дальнейшем, к 18 годам, рост девушки достигается инерционно, за счет увеличения длины позвоночного столба (1–3 см). За счет становления обратной связи эстрогены способствуют формированию **пятиуровневой** системы нейроэндокринной регуляции, характерной для женщин зрелого репродуктивного возраста.

Консультативно-диагностическая помощь женщинам репродуктивного вопроса осуществляется в ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России благодаря взаимодействию 3 подразделений: Отделения эндокринной гинекологии (заведущая отделением — д.м.н., профессор Е.Н. Андреева), Отделения андрологии и урологии (заведующий отделением — к.м.н. С.Н. Волков) и Отделения вспомогательных репродуктивных технологий (заведующая отделением — д.м.н. И.И. Витязева).

ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Репродуктивный период сменяется этапом менопаузального перехода, за которым следуют менопауза и в итоге постменопауза. Менопаузальный переход — естественный этап утраты репродуктивной функции женщины и формирующейся полигландулярной недостаточности в исходе снижения синтеза прогестерона, эстрогенов и андрогенов. Падение уровня прогестерона клинически выражается формированием недостаточности лютеиновой фазы с последующим сокращением частоты овуляторных циклов, вплоть до их полного прекращения. Снижение уровня эстрогенов нередко приводит к манифестации симптомов климактерического синдрома: приливы жара и потливости, колебания эмоционального фона, сухость и зуд половых органов, болезненность при половых контактах (диспареуния), снижение либидо. Первоначально формирующаяся на фоне угасания функции яичников относительная гиперандрогения впоследствии сменяется дефицитом общего и свободного тестостерона. В результате, ввиду недостаточности половых гормонов, по механизму обратной связи формируется лабораторная картина гипергонадотропного гипогонадизма.

Пребывание в состоянии менопаузального перехода чревато структурными и метаболическими сдвигами, повышающими риск возраст-ассоциированных заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни (ЦВБ), сахарного диабета 2 типа, остеопороза и т.д. [10].

ЗАДАЧИ ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

По состоянию на 20–30-е гг. XXI в. задачи специалистов гинекологов-эндокринологов состоят в следующем.

1. Разработка геномных, постгеномных и протеомных технологий в изучении развития механизмов, коррекции и профилактики нарушений репродуктивной системы с учетом персонифицированной медицины.
2. Определение и обследование категорий населения, относящихся к группам высокого риска развития нарушений репродуктивной функции с учетом геномных, постгеномных и протеомных технологий с эндокринной настороженностью с использованием персонифицированной медицины. Разработка мер профилактики этих нарушений, выявление заболеваний на доклиническом этапе.
3. Обеспечение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и реабилитации пациенток с эндокринными нарушениями репродуктивной системы.
4. Изучение, выявление и своевременная коррекция негативных системных эффектов дефицита или нарушенной секреции половых гормонов.
5. Разработка профилактических и лечебных мероприятий по коррекции вторичных репродуктивных нарушений у пациентов с хроническими соматическими и эндокринными заболеваниями.
6. Организация сети региональных школ по актуальным проблемам диагностики, лечения, профилактике, тактики ведения больных с эндокринными заболеваниями для практических врачей и широких слоев населения с координационным центром. Профилактическая

- направленность программы, использование эффективных высокотехнологичных и современных методов диагностики и лечения позволит не только сохранить репродуктивную функцию, здоровье и трудоспособность, и улучшить демографическую ситуацию в стране, но и снизить ежегодные затраты по лечению и социальной помощи пациентам с нарушениями репродуктивной функции как минимум в 3 раза.
7. Обеспечение высокотехнологичных методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с эндокринными нарушениями репродуктивной системы.
 8. Обследование и лечение детей с преждевременным половым развитием (ППР).
 9. Обследование и лечение взрослых и детей с:
 - врожденными нарушениями половой дифференцировки;
 - гонадным дисгенезом на фоне хромосомных аномалий;
 - гипогонадизмом и функциональной задержкой роста и пубертата;
 - гиперандрогенной дисфункцией яичников (функциональная и опухолевая).
 10. Обследование и лечение взрослых:
 - с нарушением овариальной функции, обусловленной нарушением секреции гонадотропных гормонов;
 - с патологией коры надпочечников опухолевого генеза, с нарушением функции щитовидной железы, с метаболическим синдромом, ожирением, с сахарным диабетом 1 и 2 типов.
 11. Ведение беременностей у женщин с различной эндокринной патологией, а также охрана репродуктивного здоровья и оказание специализированной гинекологической помощи с учетом использования новейших технологий естественных и фундаментальных прикладных наук, правовых и экономических аспектов женщинам, с патологией эндокринной системы в различные возрастные периоды.
 12. Индивидуальный подбор, коррекция методов контрацепции у женщин с учетом коморбидности.
 13. Индивидуальный подбор, коррекция и контроль эффективности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин с физиологической менопаузой и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, синдромом Тернера.
 14. Оценка патогенетических механизмов развития заболевания и обследование с использованием:
 - молекулярно-генетических технологий;
 - новейших методов гормонального анализа и функциональной гормональной диагностики;
 - современных методов определения иммунного статуса;
 - высокотехнологичных методов визуальной диагностики.

Репродуктивные изменения, а именно снижение содержания половых гормонов, играют, с одной стороны, ведущую роль в процессах старения, а с другой — являются единственными на сегодняшний день возрастными изменениями, на которые можно эффективно воздействовать. Это обуславливает необходимость разработки мероприятий по охране репродуктивного здоровья

старшей возрастной группы, которые приведут не только к повышению качества жизни и сохранению работоспособности, активного долголетия, но и значительно снизят расходы, направленные на лечение последствий возрастного гормонального дефицита (остеопороз, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания).

Наиболее негативными тенденциями характеризуется репродуктивное и половое здоровье населения сельской местности, где возрастные гормональные изменения наступают на 10 лет раньше, что ведет к раннему старению и ранней инвалидизации. Антивозрастная помощь в сельских районах полностью отсутствует, что в еще большей степени обостряет ситуацию и ведет к миграции населения в города, где они могут рассчитывать на помощь и лечение. Необходимо уточнить, что все хронические соматические заболевания у женщин потенциально могут ускорять возрастное снижение секреции эстрогенов в среднем на 5–7 лет.

Авторы настоящей статьи считают, что эффективными юридическими мерами ликвидации острого дефицита кадров отечественной службы эндокринной гинекологии могли бы стать возвращение программы постдипломной подготовки в рамках интернатуры, усовершенствование системы первичной переподготовки врачей-эндокринологов и врачей-акушеров-гинекологов [11]. В настоящее время на базе ГНЦ ФГБУ «НИМЦ эндокринологии» проведено восемь ежегодных Международных конференций по репродуктивному здоровью женщин и мужчин, привлечших внимание к проблемам репродуктивного здоровья населения России тысячи специалистов (акушеров, гинекологов, эндокринологов, урологов, терапевтов, кардиологов, геронтологов, андрологов и врачей других специальностей) из разных уголков нашей страны и мира.

Профилактическая направленность работы гинеколога-эндокринолога, использование высоких технологий диагностики и лечения позволит не только сохранить репродуктивную функцию, здоровье, трудоспособность и улучшить демографическую ситуацию в стране, но и **снизить ежегодные затраты по лечению и социальной помощи пациентам с эндокринопатиями при нарушениях репродуктивной функции.**

Залогом успешной реализации работы службы эндокринной гинекологии является внедрение единых стандартов этапного обследования и лечения больных с эндокринными нарушениями репродуктивной функции во все возрастные периоды, с использованием новейших технологий, разрабатываемых в научных и лечебных подразделениях, а также персонифицированной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день гинекологическая эндокринология (эндокринная гинекология) представляет собой одно из важнейших, бурно развивающихся направлений современной медицины. Кажущиеся современному человеку привычными методы оценки уровней половых гормонов, фармакологических проб, использование методов контрацепции и менопаузальной гормональной терапии дают возможность одновременно управлять детородной функцией, обеспечивать эмансипацию,

снижать риск инвалидизации. Все вышеперечисленные результаты являются наглядным пособием хорошо организованной лечебно-диагностической работы и научно-образовательной деятельности в стенах ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Трепетное соблюдение принципов преемственности, коллегиальности и научного подхода способствует достижению цели сохранения и улучшения репродуктивного здоровья населения нашей страны. Институт репродуктивной медицины ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России продолжает свою работу, вступая в новый век эндокринной гинекологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sukhikh GT, Serov VN, Baranov II. The Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology: Yesterday, Today, and Tomorrow. *Doctor.Ru*. 2017;3(132):6–10
2. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Михеев Р.К. История становления и развития лечебно-диагностического отделения эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2024. — Т. 3. — №1. — С.75–77. [Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YuS, Mikheev RK. History of establishment and formation of Endocrine gynecology Department of the Endocrinology Research Centre. *Bulletin of Reproductive Health*. 2024;3(1):75–77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12721>
3. Очерки эндокринной гинекологии / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, О.А. Раевская и соавт.; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2023. — 672 с. [Ocherki endokrinnoj ginekologii / V.E. Radzinskij, M.B. Hamoshina, O.A. Raevskaya i soavt.; pod red. V.E. Radzinskogo. — M.: Redakciya zhurnala Status Praesens, 2023. — 672 s. (In Russ.)]
4. Pant VP, Mishra D. Neonatal giant mastaux: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(8):4134–4136. doi: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001036>
5. Habiba M, Guo SW, Benaglio G. In Memory of Ivo Brosens: Reflections on the Pathophysiology of Neonatal Uterine Bleeding. *Gynecol Obstet Invest*. 2023;88(5):257–266. doi: <https://doi.org/10.1159/000533123>
6. Izzi-Engbeaya C, Abbara A, Cass A, Dhillon WS. Using Aptamers as a Novel Method for Determining GnRH/LH Pulsatility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7394. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21197394>
7. Kang JY, Park JY, Chun SI, Suh HS, Lee K, Ahn RS. Puberty-related changes in cortisol, dehydroepiandrosterone, and estradiol-17 β secretions within the first hour after waking in premenarcheal girls. *Neuroendocrinology*. 2014;99(3-4):168–177. doi: <https://doi.org/10.1159/000363368>
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13–23. doi: <https://doi.org/10.1136/adsc.45.239.13>
9. Deng P, Yu Q, Tang H, Lu Y, He Y. Age at Menarche Mediating Visceral Adipose Tissue's Influence on Pre-eclampsia: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(2):405–413. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac566>
10. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В. Метаболический менопаузальный синдром (учебное пособие). — М., 2020. — С.20 [Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV. *Metabolicheskiy menopauzal'nyj sindrom (uchebnoe posobie)*. M., 2020. — S.20 (In Russ.)]
11. Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н (ред. от 09.12.2019) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 №39696) (https://rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/documents/mz/2020/new_docs/Prikaz_Minzdrava_Rossii_ot_07.10.2015_N_700n__red._ot_09.12.2019_.pdf) [Приказ Минздрава России от 07.10.2015 N №700н (ред. от 09.12.2019) \ «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2015 N №39696) (In Russ.)]

Рукопись получена: 31.10.2024. Одобрена к публикации: 01.11.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михеев Роберт Константинович** [Robert K. Mikheev, MD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Ужегова Жанна Ахсарбековна, н.с. [Zhanna A. Uzhegova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; SPIN-код: 6390-9586; e-mail: uzhegova.zhanna@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Ужегова Ж.А. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина с рождения до старости: в фокусе Институт репродуктивной медицины ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13534>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Uzhegova ZA. Management of primary hyperparathyroidism with rare localization of ectopic adenoma parathyroid gland. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13534>

ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ



© Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Е.С. Сенюшкина*, В.А. Иоутси, Е.С. Смолин, Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ЦЕЛЬ. Изучить роль йода, селена и цинка в патогенезе йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и научно обосновать выбор биомаркеров обеспеченности и аналитических методов определения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С помощью тандемной масс-спектрометрии с ионизацией в индуктивно связанной плазме (Agilent 8900 ICP-MS Triple Quad) измерена концентрация йода (I), селена (Se) и цинка (Zn) в сыворотке крови; методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Architect i2000 — ТТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови; методом иммуноферментного анализа — ZnT8A; биохимическим методом — ЩФ, SOD1 у 1150 человек в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст обследуемых составил 40 ± 5 лет). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ выполнено в положении лежа с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe с мультимодальным линейным датчиком 10–15 МГц, в ходе исследования оценивали объем ЩЖ, наличие узловых образований и их характеристики по классификации TIRADS, структуру ЩЖ и ее экзогенность.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В нашем исследовании медианная концентрация йода в сыворотке крови составила 60,68 мкг/л ($n=1150$) без существенной разницы между полами. У 2% выявлен уровень йода в сыворотке крови менее 30 мкг/л. В части полученных образцов ($n=57$) у 19% было выявлено пониженное содержание йода в липофильной фракции — менее 10% от общего. В этих образцах были проведены дополнительные исследования ТТГ, общих и свободных фракций Т3 и Т4. В результате все показатели укладывались в пределы нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии влияния на функцию ЩЖ снижения содержания йода в липофильной фракции. При сравнительном анализе ранее полученных нами результатов определения йода в моче церий-арсенитным методом и методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой установлено, что оба метода в целом сопоставимы. Медианная концентрация селена составила 83,38 мкг/л, что соответствует референсным значениям. Доля лиц с уровнем селена в сыворотке крови менее 40 мкг/л составила 2,2%. Проведен сравнительный анализ групп пациентов с концентрацией селена в сыворотке крови менее 100 мкг/л и более 100 мкг/л; в группе с низконормальными показателями селена частота встречаемости аутоиммунной патологии ЩЖ на 5% выше, чем в группе сравнения. 60,3% взрослого населения имели уровень цинка менее 1000 мкг/л. Медианная концентрация цинка в сыворотке крови составила 632,9 мкг/л. В регионах с дефицитом цинка частота встречаемости аутоиммунных заболеваний (АИЗ) ЩЖ и узлового/многоузлового зоба в среднем на 10% выше, чем в регионах с оптимальной обеспеченностью цинком. Не выявлено взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови цинка и антител к транспортеру цинка (ZnT8A), щелочной фосфатазы (ЩФ) и супероксиддисмутазы (SOD1), в т.ч. в сопоставлении полученных данных у носителей АТ-ТПО и в группе сравнения (среди носителей АТ-ТПО: медианная концентрация цинка составила 644,4 мкг/л, SOD1 — 117,2 нг/мл, ЩФ — 70,3 Ед/л, антитела к ZnT8A — 249,8; в группе сравнения — медианная концентрация цинка — 744,6 мкг/л, SOD1 — 102,4 нг/мл, ЩФ — 66,1 Ед/л, антитела к ZnT8A — 242).

Таким образом, на основании полученных данных подтверждена взаимосвязь между тиреоидной патологией и микронутриентными дефицитами. Не получено убедительных доказательств по исследованию дополнительных диагностических маркеров дефицита Zn, что ставит под сомнение целесообразность их определения в рутинной практике. Метод ИСП-МС позволил предложить собственные референсные значения I, Se, Zn и сопоставим с церий-арсенитным методом по чувствительности и специфичности при исследовании I в моче. Однако, ввиду технических особенностей и ограничения по объему выборки изучаемой популяции, требует дальнейшего совершенствования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлементы; йод; цинк; селен; щитовидная железа; йододефицитные заболевания; узловой зоб; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; масс-спектрометрия.

INVOLVEMENT OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN THE PATHOGENESIS OF THYROID DISEASES: DIAGNOSTIC MARKERS AND ANALYTICAL METHODS FOR DETERMINATION

© Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Evgenia S. Senyushkina*, Vitaly A. Ioutsi, Evgene S. Smolin, Larisa V. Nikankina, Zamira T. Zuraeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



AIM. To study the role of iodine, selenium and zinc in the pathogenesis of iodine deficiency and autoimmune thyroid diseases and scientifically substantiate the choice of security biomarkers and analytical methods for determination.

MATERIALS AND METHODS. Serum iodine (I), selenium (Se), and zinc (Zn) concentrations were measured using inductively coupled plasma ionization tandem mass spectrometry (Agilent 8900 ICP-MS Triple Quad); by chemiluminescent immunoassay on an automatic analyzer Architect i2000 — TSH and AT-TPO in blood serum; by enzyme immunoassay — ZnT8A; biochemical method — ALP, SOD1 in 1150 people aged from 18 to 65 years (the average age of the subjects was 40 ± 5 years). Ultrasound of the thyroid gland was performed in the supine position using a portable ultrasound machine LOGIQe with a multifrequency linear sensor 10–15 MHz; during the study, the volume of the thyroid gland, the presence of nodules and their characteristics according to the TIRADS classification, the structure of the thyroid gland and its echogenicity were assessed.

RESULTS. In our study, the median serum iodine concentration was $60.68 \mu\text{g/L}$ ($n=1150$), with no significant difference between sexes. In 2%, the level of iodine in the blood serum was less than 30 mcg/l . Among the samples obtained ($n=57$), 19% were found to have a reduced iodine content in the lipophilic fraction — less than 10% of the total. In these samples, additional studies were performed on TSH, total and free T3 and T4 fractions. As a result, all indicators fell within the normal range, which indicates that there was no effect on thyroid function from a decrease in iodine content in the lipophilic fraction. In a comparative analysis of our previously obtained results of determining iodine in urine using the cerium-arsenite method and the inductively coupled plasma mass spectrometry method, it was found that both methods are generally comparable. The median selenium concentration was $83.38 \mu\text{g/L}$, which corresponds to the reference values. The proportion of individuals with serum selenium levels less than $40 \mu\text{g/L}$ was 2.2%. A comparative analysis of groups of patients with serum selenium concentrations of less than $100 \mu\text{g/L}$ and more than $100 \mu\text{g/L}$ was carried out; in the group with low-normal selenium levels, the incidence of autoimmune thyroid pathology is 5% higher than in the comparison group. 60.3% of the adult population had zinc levels less than $1000 \mu\text{g/L}$. The median serum zinc concentration was $632.9 \mu\text{g/L}$. In regions with zinc deficiency, the incidence of autoimmune diseases (AI) of the thyroid gland and nodular / multinodular goiter is on average 10% higher than in regions with optimal zinc supply. There was no relationship between the content of zinc in the blood serum and antibodies to the zinc transporter (ZnT8A), alkaline phosphatase (ALP) and superoxide dismutase (SOD1), including in comparison of the data obtained in carriers of AT-TPO and in the comparison group (among carriers of AT-TPO: the median concentration of zinc was $644.4 \mu\text{g/L}$, SOD1 — 117.2 ng/ml , ALP — 70.3 U/L , antibodies to ZnT8A — 249.8; in the comparison group — median zinc concentration — $744.6 \mu\text{g/L}$, SOD1 — 102.4 ng/ml , ALP — 66.1 U/L , antibodies to ZnT8A — 242).

Thus, based on the data obtained, the relationship between thyroid pathology and micronutrient deficiencies was confirmed. No convincing evidence has been obtained on the study of additional diagnostic markers of Zn deficiency, which casts doubt on the advisability of their determination in routine practice. The ICP-MS method made it possible to propose its own reference values for I, Se, Zn and is comparable to the cerium-arsenite method in sensitivity and specificity when studying I in urine. However, due to technical features and limitations in sample size, the study population requires further improvement.

KEYWORDS: trace elements; iodine; zinc; selenium; thyroid; iodine deficiency diseases; nodular goiter; autoimmune thyroid disease; mass spectrometry.

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальность изучения фундаментальных возможных общих механизмов, лежащих в основе йододефицитных (ЙДЗ) и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИЗ ЩЖ), ассоциированных с различной обеспеченностью эссенциальными микроэлементами, очевидна. Взаимосвязь между тиреоидной патологией и нутриентными дефицитами изучают уже длительное время. За много лет предложены различные методы определения микроэлементов в различных биологических средах. Выбор оптимального метода является крайне важным и позволяет лучше понять механизмы развития и оценить прогноз йододефицитных и аутоиммунных тиреопатий как у конкретного человека, так и в популяции в целом [1–4].

Крупномасштабные исследования свидетельствуют о том, что ситуация с обеспеченностью населения разных стран различными витаминами и микроэлементами достаточно неоднозначная. Среди здоровых женщин репродуктивного возраста только 5% обеспечены всеми витаминами и микроэлементами. В мире около 1/3 населения испытывают дефицит одного или нескольких микронутриентов, чаще всего йода (I), железа (Fe), цин-

ка (Zn), витамина А и фолиевой кислоты. В России, как и в странах Западной Европы, ситуация с реальной обеспеченностью населения микронутриентами практически одинакова. По результатам многочисленных исследований выявлены множественные ассоциации между микронутриентными дефицитами и различными коморбидными патологиями, включающими заболевания щитовидной железы (ЩЖ) [2, 4, 5].

Ключевая роль в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов принадлежит йоду (I), селену (Se) и цинку (Zn). В исследованиях последних лет приводятся и данные об их участии в процессах аутоиммунитета. Не исключено, что дефицит этих микроэлементов приводит не только к формированию диффузного и узлового зоба и развитию гипотиреоза, но является триггером синтеза и(или) действия антитиреоидных аутоантител. Изучение роли сочетанного дефицита микроэлементов в развитии заболеваний ЩЖ представляется актуальной проблемой. Однако ни один из описанных феноменов не имеет четких научных доказательств, возможно, по причине существенных различий в методах определения эссенциальных микроэлементов, приводящих к несопоставимым между собой результатам.

Йод — важнейший микроэлемент, необходимый для синтеза гормонов щитовидной железы, которые регулируют метаболические процессы в большинстве клеток и играют ведущую роль в росте и развитии организма человека. ЙДЗ являются глобальной проблемой для многих стран мира, целесообразность их профилактики прежде всего связана с предотвращением нарушения формирования головного мозга на этапе эмбрионального развития и снижением заболеваемости тиреопатиями в любом возрасте. Экскреция I с мочой — основной эпидемиологический показатель, характеризующий обеспеченность I населения; является главным критерием оценки тяжести йодного дефицита [6]. Суточная потребность человека в I составляет 150 мкг для взрослых и подростков, 250 мкг для беременных и кормящих женщин [6–8].

Селен — один из важных и наиболее изучаемых в настоящее время микроэлементов. Выполняет свои биохимические функции в составе селеносодержащих белков. К основным белкам, локализующимся в больших количествах в ЩЖ, относятся ферменты — глутатионпероксидаза (GPX), дейодиназа (ID), тиоредоксинредуктаза (TXNRD), селенопротеины (SELENOP, SELENON, SELENOS). Они участвуют во многих разнообразных биологических процессах, включая синтез ДНК, антиоксидантную защиту, метаболизм гормонов ЩЖ, иммунные реакции и т.д.

Дефицит Se снижает способность T4 превращаться в T3. Недостаточное потребление данного микроэлемента с пищей влияет на развитие различной патологии ЩЖ. Для пациентов с АИЗ ЩЖ в дебюте заболевания характерны низкие концентрации Se в сыворотке крови. Дефицит Se инициирует и способствует прогрессированию болезни Грейвса и хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), увеличивает риск развития узлового зоба, эндокринной офтальмопатии и рака щитовидной железы. Адекватное потребление Se способствует более быстрому достижению эутиреоза как при болезни Грейвса, так и при гипотиреозе в исходе ХАИТ. Нормы физиологической потребности в Se составляют: для мужчин 70 мкг/сут, для женщин — 55 мкг/сут. Биомаркерами обеспеченности Se является его уровень в сыворотке крови и активность GPX в эритроцитах [2, 9, 10].

Цинк — микроэлемент, участвующий во многих процессах, важнейших для эндокринной системы: синтезе и секреции инсулина, регуляции синтеза и действии гормонов ЩЖ, регуляции артериального давления. Данный микроэлемент необходим для правильного функционирования ID первого типа, для связывания T3 с рецепторами тиреоидных гормонов и играет ключевую роль во взаимодействии рецепторов тиреоидных гормонов с генами-мишенями. Zn участвует в превращении T4 в метаболически активный T3. Дефицит Zn подавляет синтез гормонов ЩЖ и нарушает связывание T3 с ядерными рецепторами, что приводит к гипотиреозу. Дефицит Zn может снизить и эффективность препаратов I, назначаемых как для профилактики, так и для лечения ЙДЗ. Наряду с дефицитом других микроэлементов из-за низкого уровня Zn существенно повышается риск развития диффузного и узлового зоба. Дефицит Zn также способствует увеличению выработки антител к ткани ЩЖ, может лежать в основе аутоиммунных тиреопатий. Восполнение дефицита Zn замедляет процес-

сы разрушения клеток ЩЖ. Физиологический уровень поступления Zn для взрослого здорового человека составляет 12 мг/сут. Биомаркером обеспеченности Zn является уровень Zn в сыворотке крови и в суточной моче. Согласно данным многих исследований, в отношении Zn важно также учитывать дополнительные маркеры обеспеченности, такие как активность SOD1, ЩФ и др. [2, 3, 11].

Концентрация того или иного микроэлемента в биологических средах не всегда отражает его точное содержание в организме и требует поиска дополнительных специфических индикаторов. Экскреция I с мочой на сегодняшний день является основным эпидемиологическим показателем, характеризующим обеспеченность I населения; является главным критерием оценки тяжести йодного дефицита. Определение I в крови в настоящее время производится в виде общего показателя, то есть содержание I в образце независимо от формы его связывания. В настоящее время, как в России, так и за рубежом, практически не существует данных по определению I в разных фракциях сыворотки крови с целью определения влияния йодного дефицита на отдельные ее компоненты. Согласно некоторым исследованиям, для оценки обеспеченности Zn и Se является важным не только их определение в сыворотке крови и моче, но и анализ таких показателей, как ЩФ, SOD1, GPX и др. в сыворотке крови как дополнительных специфических индикаторов. Дефицит Zn и Se приводит к снижению активности SOD1, ЩФ и GPX.

SOD1 — антиоксидантный фермент, состоящий из двух субъединиц, каждая из которых имеет активный центр из атомов Zn и меди (Cu). SOD1 имеет нестабильную структуру. Стабильность структуры обеспечивается за счет атома Zn, а атом Cu действует как каталитический центр. SOD1 катализирует распад супероксидного аниона на молекулу O₂ и H₂O₂. Нарушение метаболизма Zn отрицательно влияет на синтез и функцию системы антиоксидантной защиты, что приводит к окислительному стрессу. При дефиците Zn снижается активность SOD1 [11].

ЩФ — изофермент, катализирующий гидролиз органических эфиров фосфорной кислоты, присутствующих во внеклеточном пространстве. Zn является одним из важных кофакторов, определяющих биологическую активность данного фермента. Активность ЩФ снижается при дефиците Zn [12].

GPX — основной селеносодержащий фермент, предотвращающий накопление в тканях свободных радикалов и обеспечивающий антиоксидантную защиту. В ЩЖ GPX присутствует в больших количествах. Экспрессия GPX 1 типа наиболее чувствительна к концентрации Se и снижается при низких его уровнях [9, 13].

ZnT8 — подтип транспортера Zn, способствующий транспорту Zn из клетки в субклеточные компартменты. Экспрессируется в фолликулярных и С-клетках ЩЖ у пациентов с болезнью Грейвса и нетоксическим узловым зобом. По данным некоторых исследований, у пациентов с болезнью Грейвса выявляется высокая концентрация аутоантител к транспортеру цинка — ZnT8A. Восполнение дефицита Zn, как при гипотиреозе, так и при тиреотоксикозе, способствует менее выраженному разрушению клеток ЩЖ [5, 14].

Для оценки биологических взаимовлияний, ведущих к нарушениям тиреоидной функции, требуются исследования с применением сверхточных химических методов измерения макро- и микроэлементов. Научное обоснование оптимального метода определения микроэлементов позволит разработать методику оценки обеспеченности эссенциальными микроэлементами, применимую как для эпидемиологических, так и для клинических исследований. В настоящее время, как в России, так и за рубежом, используются различные аналитические методы определения йода в моче и сыворотке крови, за последние несколько лет чаще — масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). ИСП-МС является золотым стандартом определения микроэлементов в различных биологических субстратах. Преимуществами данного метода перед другими являются многоэлементность определения в сочетании с высокой чувствительностью. Для более чем 90% микроэлементов пределы обнаружения (LoD) ниже 1 мкг/л в водном растворе [1, 15–17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль йода, селена и цинка в патогенезе йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и научно обосновать выбор биомаркеров обеспеченности и аналитических методов определения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения

Исследование проведено одномоментно в рамках выездных мероприятий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в пяти регионах РФ: Респ. Крым (09.2020 г.), Респ. Тыва (10.2020 г.), Брянская обл. (05.2021 г.), Тульская обл. (05.2022 г.), Чеченская Респ. (06.2022 г.). Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25.03.2020 (протокол № 5).

Йодная обеспеченность жителей всех вышеперечисленных регионов была одинаковой и соответствовала дефициту йода легкой и средней степени тяжести [18, 19].

Изучаемые популяции (одна или несколько)

1150 человек — мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст обследуемых составил 40±5 лет).

Критерии включения: пол: мужчины и женщины; возраст: 18 лет и старше; подписание участником исследования информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: период беременности и лактации; наличие любых острых либо декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование; отказ пациента от участия в исследовании.

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

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одномоментное сравнительное исследование.

Методы

У обследуемых проведен сбор анамнеза, осмотр врача-эндокринолога, пальпация ЩЖ, забор крови для оценки уровня ТТГ, АТ-ТПО, I, Se, Zn, SOD1, ZnT8A; выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ).

Уровни I, Se и Zn в сыворотке крови оценены методом ИСП-МС. Анализ проведен на масс-спектрометре Agilent 8900 ICP-MS Triple Quad. В части образцов сыворотки крови (n=57) уровень йода с предварительно экстрагированными из нее производными тироксина и трийодтиронины оценен методом ИСП-МС.

Уровни ТТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови оценены методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Architect i2000 (Abbott).

Уровни SOD1 и ZnT8A определены с помощью коммерческих иммуноферментных наборов:

- антитела к транспортеру цинка (ZnT8A) (BIOVENDOR LABORATORY MEDICINE, INC., Чешская республика);
- супероксиддисмутаза 1 (Cu/ZnSOD) (BENDER MEDSYSTEMS GMBH, Австрия).

УЗИ ЩЖ проведено в соответствии с рекомендациями ВОЗ с использованием портативного ультразвукового аппарата LOGIQe (China) с мультисекторным линейным датчиком 10–15 МГц в положении лежа. Объем ЩЖ будет рассчитываться по формуле:

$$V_{\text{ЩЖ}} = [(Ш_{\text{пр.}} \times Д_{\text{пр.}} \times Т_{\text{пр.}}) + (Ш_{\text{л.}} \times Д_{\text{л.}} \times Т_{\text{л.}})] \times 0,479,$$

где $V_{\text{ЩЖ}}$ — объем щитовидной железы;

Ш_{пр.} — ширина правой доли щитовидной железы;

Ш_{л.} — ширина левой доли щитовидной железы;

Д_{пр.} — длина правой доли щитовидной железы;

Д_{л.} — длина левой доли щитовидной железы;

Т_{пр.} — толщина правой доли щитовидной железы;

Т_{л.} — толщина левой доли щитовидной железы.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью программ Excel 2013 (Microsoft, USA), Statistica v.12 (Statsoft, USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 25 марта 2020 г. (протокол № 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение уровня йода в сыворотке крови

Медианная концентрация I в сыворотке крови составила 60,68 мкг/л (n=1150) без существенной разницы между полами, что соответствует целевым значениям (рис. 1, рис. 2, табл. 1). У 2% (n=23) выявлен уровень I в сыворотке крови менее 30 мкг/л (рис. 1). В части полученных образцов (n=57) у 19% было выявлено пониженное содержание I в липофильной фракции — менее 10% от общего. Для этих образцов были проведены дополнительные исследования ТТГ, общих и свободных

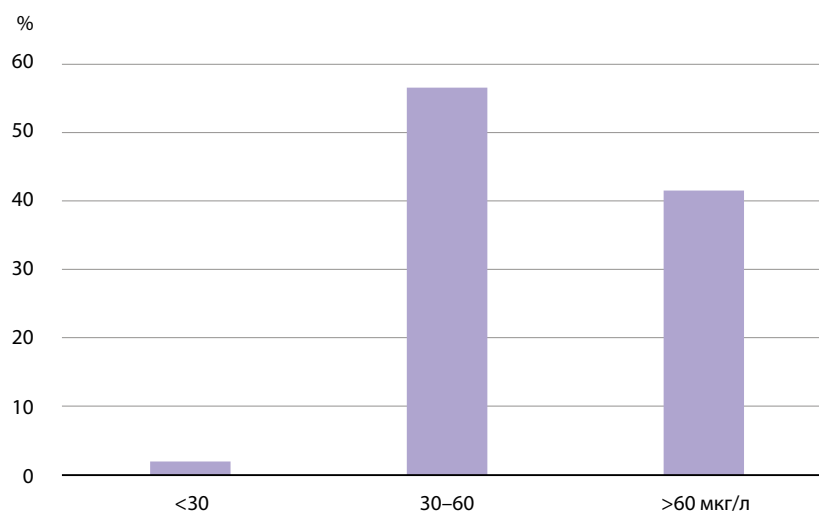


Рисунок 1. Частотное распределение концентрации I в сыворотке крови.

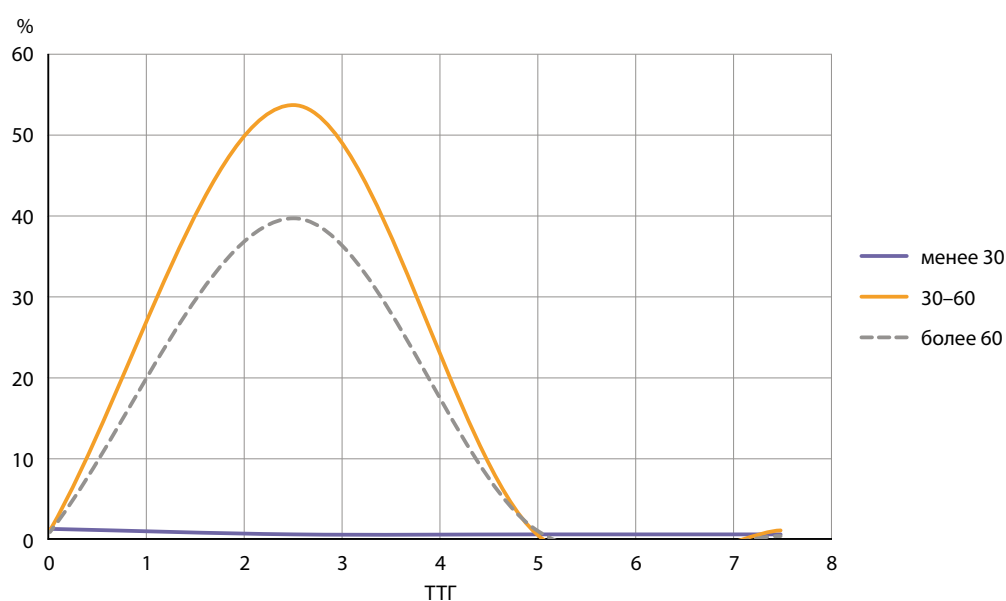


Рисунок 2. Показатели ТТГ в группах с уровнем I в сыворотке крови менее 30 мкг/л, 30–60 мкг/л и более 60 мкг/л.

Таблица 1. Медианная концентрация микроэлементов в сыворотке крови (мкг/л)

Показатель	Референсн. значения*	Респ. Крым	Респ. Тыва	Брянск. обл.	Тульск. обл.	Чеченск. Респ.	Среднее значение**
I	30–60	40	37,9	43,4	84,3	63,4	60,68
Se	40–180	68,8	67,8	62,1	96,3	121,9	83,38
Zn	1000–2000	1693,6	1712,8	517,2	754,6	626,9	632,9

*Референсные значения изучаемых показателей установлены лабораторией метаболомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Не имеют статистически значимых возрастных и половых различий.

**В данном столбце указано среднее значение. Стандартное отклонение для йода — 17,7; для селена — 22,6; для цинка — 529,7. Уровень статистической значимости результатов менее/равен 0,02 ($p \leq 0,02$).

фракций T_3 и T_4 . В результате все показатели укладывались в пределы нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии влияния на функцию ЩЖ снижения содержания I в липофильной фракции.

Проведен сравнительный анализ результатов определения I в моче церий-арсенитным методом и методом ИСП-МС (таблица 2).

Результаты исследования концентрации I в моче методом ИСП-МС свидетельствуют о низконормальных зна-

чениях в общей сплошной выборке по регионам. Нами подтверждено, что церий-арсенитный метод исследования I в моче в целом сопоставим с методом ИСП-МС.

Медиана концентрации Se в сыворотке крови составила 83,38 мкг/л (таблица 1), что соответствует референсным значениям. Уровень Se в сыворотке крови менее 40 мкг/л выявлен у 2,2% обследуемых. Из 1150 человек сформировано две группы: 1) с уровнем Se в сыворотке крови менее 100 мкг/л; 2) с уровнем

Таблица 2. Медианная концентрация йода в сыворотке крови и моче, мкг/л

Метод исследования/ исследуемый материал	Брянская обл.	Респ. Крым	Респ. Тыва
ИСП-МС, сыворотка крови	43,4	39,75	38,8
Церий-арсенитный метод, моча**	98,3	97	153
ИСП-МС, моча*	108,2	124,3	107,6

* Для метода ИСП-МС референсные значения 100–200 мкг/л установлены лабораторией метаболомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

** Представлены результаты обследования детей допубертатного возраста (8–10 лет) (Трошина Е.А., Маколина Н.П., Сенюшкина Е.С., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Фетисова А.В. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Брянской области // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 84–93. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12793>; Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., Абдулхабирова Ф.М., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Репинская И.Н., Дивинская В.А. Йододефицитные заболевания: текущее состояние проблемы в Республике Крым // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т.16. — №4. — С. 19–27. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12700>; Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сенюшкина Е.С., Маколина Н.П., Галиева М.О., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Даржаа А.Б., Сенги Ю.С. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №1. — С. 60–68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>).

Уровень статистической значимости результатов менее/равен 0,02 ($p \leq 0,02$).

Таблица 3. Частота встречаемости АИЗ ЩЖ в зависимости от уровня Se в сыворотке крови

Уровень Se в сыворотке крови (мкг/л)*	Частота встречаемости АИЗ ЩЖ (ХАИТ, болезнь Грейвса), %
менее 100 (n=205)	22%
более 100 (n=205)	17 %

*Медианная концентрация селена в сыворотке крови. Полученные значения не имеют статистически значимых возрастных и половых различий. Уровень статистической значимости результатов менее/равен 0,02 ($p \leq 0,02$).

Se в сыворотке крови более 100 мкг/л (таблица 3). При сравнении сформированных групп выяснилось, что в группе с низконормальными показателями Se частота встречаемости аутоиммунной патологии на 5% выше, чем в группе сравнения. Полученные данные подтверждают важнейшую биологическую роль Se, связанную с антиоксидантной защитой. Не исключено, что посредством антиоксидантного воздействия возможно предотвращение воспалительной активности при АИЗ ЩЖ.

В нашем исследовании 60,3% взрослого населения имели уровень Zn менее 1000 мкг/л (Брянская и Туль-

ская обл., Чеченская Респ.) (таблица 1, рис. 3). Медианная концентрация Zn в сыворотке крови составила 632,9 мкг/л (таблица 1). Полученные результаты могут быть обусловлены особенностями питания населения регионов, содержанием микроэлементов в почве и воде по каждому региону (например, в Брянской обл., по данным исследования V.Yu. Berezkin и соавт., содержание йода в поверхностных водах низкое и составляет 6,76 мкг/л [20]). Важно отметить, что некоторые тяжелые металлы потенциально могут влиять на метаболизм Zn.

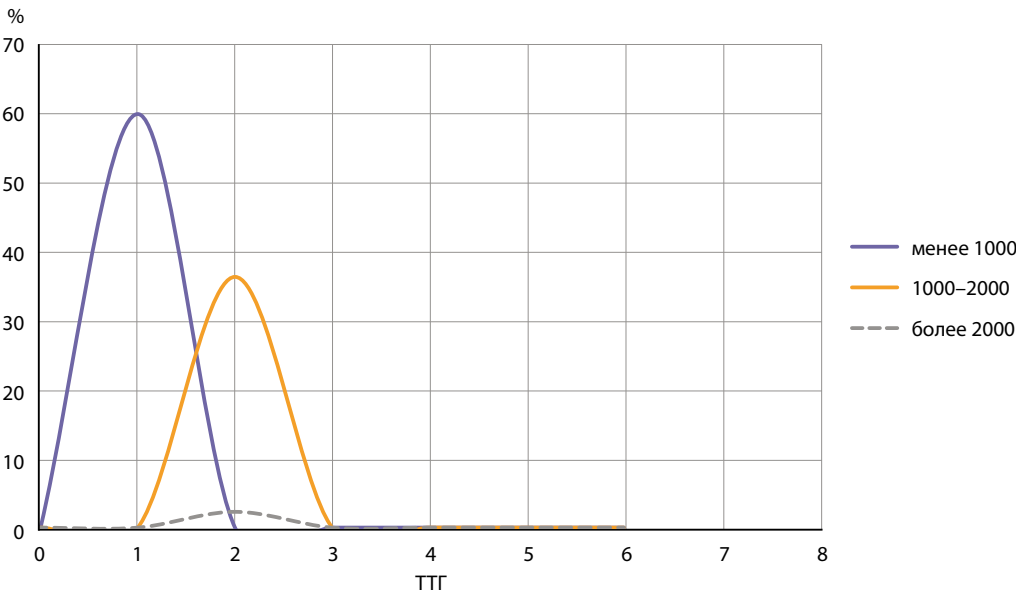


Рисунок 3. Показатели ТТГ в группах с уровнем Zn в сыворотке крови менее 1000 мкг/л, 1000–2000 мкг/л и более 2000 мкг/л.

Таблица 4. Показатели Zn и дополнительные диагностические маркеры в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками ЩЖ у носителей АТ-ТПО и в группе сравнения

Исследуемая группа	Zn (мкг/л)	SOD1 (нг/мл)	ЩФ (Ед/л)	ZnT8A	ТТГ↑	ТТГ↓	Узл. зоб	ХАИТ	Без стр. патологии
АТ-ТПО "+" (n=95)	644,4	117,2	70,3	249,8	9,2%	9,4%	10,5%	75%	14,5%
АТ-ТПО "-" (n=95)	744,6	102,4	66,1	242	N	N	N	N	100%

Полученные значения не имеют статистически значимых возрастных и половых различий. Уровень статистической значимости результатов менее/равен 0,02 ($p \leq 0,02$).

Таблица 5. Распространенность ультразвуковых признаков узлового/многоузлового зоба и аутоиммунных заболеваний ЩЖ

Структурная патология ЩЖ (по данным УЗИ)	Крым (n=253)	Тыва (n=204)	Брянск. обл. (n=58)	Тульская обл. (n=308)	Чеченская Респ. (n=329)
узловой/многоузловой зоб (%)	13,3	40,6	56	27,3	24
ХАИТ, ДТЗ (%)	11,3	10,4	24	15,4	25

Полученные значения не имеют статистически значимых возрастных и половых различий. Уровень статистической значимости результатов менее/равен 0,02 ($p \leq 0,02$).

Не выявлено взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови Zn и ZnT8A, ЩФ и SOD1, в т.ч. в сопоставлении полученных данных у носителей АТ-ТПО и в группе сравнения (таблица 4).

В таблице 5. представлена распространенность и структурная патология ЩЖ по регионам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью проведенного исследования было изучение роли эссенциальных микроэлементов в патогенезе ИДЗ и АИЗ ЩЖ и обоснование выбора биомаркеров обеспеченности и аналитических методов определения. Впервые в России проведено когортное обследование взрослого населения, проживающего в регионах с доказанным хроническим дефицитом йода тяжелой и легкой степени тяжести, но различающихся по экологическим характеристикам и обеспеченности другими микронутриентами (предшествующее радиационное загрязнение, обеспеченность Se и Zn). Впервые для элементного анализа нами применен метод ИСП-МС и проведено его сопоставление по чувствительности, специфичности с церий-арсенитным методом.

Результаты исследования позволяют подтвердить взаимосвязь между коморбидностью ИДЗ и АИЗ ЩЖ и микронутриентными дефицитами.

Медианная концентрация I сыворотки крови отличается по регионам. Метод ИСП-МС и церий-арсенитный метод в целом сопоставимы и доказали дефицит I легкой степени тяжести во всех обследованных регионах. Однако метод ИСП-МС требует дальнейшего совершенствования ввиду технических особенностей и ограничения по объему выборки изучаемой популяции. При оценке содержания I в липофильной фракции (n=57) не обнаружено влияния снижения содержания I на функцию ЩЖ. Следует отметить, что окончательный вывод можно получить только на более широкой когорте пациентов.

В нашем исследовании не выявлено дефицита Se ни в одном из обследуемых регионов. Однако при сравнении групп с концентрацией Se в сыворотке крови ме-

нее 100 мкг/л и более 100 мкг/л в группе с низконормальной концентрацией Se частота встречаемости АИЗ ЩЖ на 5% больше. Полученные результаты позволяют подтвердить важнейшую биологическую роль селена как антиоксиданта. Селен входит в состав селенсодержащих белков, локализующихся в больших количествах в ЩЖ. Нарушения биологической функции селенсодержащих белков играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний ЩЖ, а дефицит селена инициирует и способствует их прогрессированию.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о дефиците Zn у 60,3% взрослого населения. Не выявлено взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови Zn и дополнительных маркеров обеспеченности: ZnT8A, ЩФ, SOD1, в т.ч. в сопоставлении полученных данных у носителей АТ-ТПО и в группе сравнения. Таким образом, оценивать дополнительные специфические индикаторы обеспеченности цинком не является убедительным. Тем не менее исследование данных маркеров требует более детального и углубленного изучения. Следует отметить, что в регионах с дефицитом Zn частота встречаемости АИЗ ЩЖ и узлового/многоузлового зоба в среднем на 10% выше, чем в регионах с оптимальной обеспеченностью Zn. Следовательно, обеспеченность населения Zn наряду с обеспеченностью I и другими микроэлементами напрямую связана с тиреоидной патологией.

Важно отметить, что проведение любого исследования во многом зависит от точности результатов лабораторных исследований, а также от референсных интервалов, позволяющих правильно интерпретировать полученные данные. В нашем исследовании референсные значения изучаемых показателей установлены лабораторией метаболомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диапазон референсных значений варьирует в зависимости от исследуемой популяции пациентов и используемых тестовых систем. Различия между лабораториями могут возникать из-за особенностей используемого оборудования, химических реагентов и методик анализа. Следовательно, для большинства

лабораторных исследований не существует универсально применимого эталонного значения.

Сопоставление с другими публикациями

Сравнивая полученные нами результаты с другими подобными исследованиями, необходимо отметить, что в странах Европы, США, Китае и др. на протяжении многих лет изучается взаимосвязь дефицита микроэлементов и заболеваний ЩЖ [2, 21–26]. Наряду с дефицитом других микроэлементов, низкие уровни Zn и Se повышают риск развития узлового зоба, увеличивают выработку антител к ткани ЩЖ, инициируют и способствуют прогрессированию ХАИТ и болезни Грейвса. Многие исследования демонстрируют преимущества ежедневного поступления с пищей Se и Zn в лечении АИЗ ЩЖ и узлового зоба [2, 21–26]. В большинстве рекомендаций относительно ежедневного перорального приема микроэлементов взрослыми старше 18 лет Se составляет от 50 до 70 мкг/день, Zn — 8–15 мг/день.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных нами результатов состоит в разработке методики определения эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови и моче как для эпидемиологических, так и для клинических исследований; уточнении лабораторных критериев для выявления ассоциированных с патологией щитовидной железы влияний дефицитов эссенциальных микроэлементов. В дальнейшем предложенные методы и диагностические критерии будут включены в соответствующие клинические рекомендации и программы по профилактике и мониторингу заболеваний щитовидной железы.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является недостаточно широкий охват населения регионов РФ. Тем не менее, по нашему мнению, выборка достаточно репрезентативна с учетом предшествующих обследований. Не проводилось определение содержания GPX1, как дополнительного маркера дефицита Se. Нами не учитывалось возможное влияние ряда других эссенциальных микроэлементов на полученные результаты.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется расширение выборки для липофильной фракции, ZnT8A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование обеспеченности эссенциальными микроэлементами населения регионов РФ, имеющих высокую распространенность заболеваний щитовидной железы, доказало взаимосвязь между содержанием и ме-

таболизмом I, Se, Zn и риском развития йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Более половины взрослого населения регионов РФ — 60,3% — имеют дефицит Zn. Частота встречаемости аутоиммунных заболеваний ЩЖ и узлового/многоузлового зоба у данной части населения выше на 10%. В группе с низкормальными показателями Se частота встречаемости аутоиммунной патологии щитовидной железы также выше на 5%, чем в группе сравнения. Используемый нами метод ИСП-МС позволил предложить собственные референсные значения I, Se, Zn. При исследовании йода в моче метод ИСП-МС сопоставим с церий-арсенитным методом по чувствительности и специфичности, но требует дальнейшего совершенствования ввиду технических особенностей и ограничения по объему выборки изучаемой популяции. Определение дополнительных маркеров дефицита цинка (ZnT8A, ЩФ, SOD1) не дало убедительных доказательств целесообразности их определения в рутинной практике.

Несмотря на большое количество проведенных, подобно нашему, исследований, как в России, так и в зарубежных странах и широкое понимание важности эссенциальных микроэлементов в питании населения, конкретные знания среди клиницистов остаются ограниченными. Для большинства микроэлементов нет четкого понятия «дефицит», «недостаточность», не разработаны методики определения и системы мониторинга, отсутствуют меры профилактики и методы лечения заболеваний, связанных с микронутриентными дефицитами. Таким образом, необходима разработка новых и дополнение существующих клинических рекомендаций и программ по профилактике, мониторингу и лечению заболеваний щитовидной железы с акцентом на ключевые эссенциальные микроэлементы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансировании РНФ (проект №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. Концепция и дизайн исследования — Трошина Е.А., Платонова Н.М., Иоутси В.А., Смолин Е.С., Никанкина Л.В., Зураева З.Т.; сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста — Сениюшкина Е.С.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все авторы. 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. Трошина Е.А., Сениюшкина Е.С., Иоутси В.А., Никанкина Л.В. Исследование микроэлементов сыворотки крови в сопоставлении со структурно-функциональными характеристиками зоба и носительством анти тиреоидных антител в ряде регионов России // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 6. С. 85–91

[Troshina EA, Senyushkina ES, Ioutsi VA, Nikankina LV. Issledovanie mikroelementov syvorotki krovi v sopostavlenii so strukturno-funkcional'nymi harakteristikami zoba i nositel'stvom antitireoidnyh antitel v ryade regionov Rossii. *Voprosy pitaniya*. 2022;91(6):85–91 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-00-00>

2. Qing Zhou, Shuai Xue, Li Zhang, Guang Chen. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:904889. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904889>
3. Микронутриенты против коронавируса / И.Ю. Торшин, О.А. Громова. Под ред. А.Г. Чучалина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 112 с. [Mikronutrienty protiv koronavirusov / IYu Torshin, OA Gromova. Pod red. A.G. Chuchalina. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. — 112 s. (In Russ.)]
4. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta AZA. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(2):289. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020289>
5. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Роль цинка в процессах синтеза и метаболизма гормонов щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2020. — Т. 16. — №3. — С.25-30 [Senyushkina ES, Troshina EA. The role of zinc in the synthesis and metabolism of thyroid hormones. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020;16(3):25-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12697>
6. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., Герасимов Г.А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ОАО «Конт-Принт»; 2012. 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulhabirova FM, Gerasimov GA. Jododeficitnye zabolevaniya v Rossijskoj Federacii: vremya prinyatiya reshenij / Pod red. II Dedova, GA. Mel'nichenko. — M.: OAO «Kont-Print»; 2012. 232 s. (In Russ.)]
7. Трошина Е.А. Зоб. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. 336 с. [Troshina EA. Zob. M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informacionnoe agenstvo»; 2012. 336 s. (In Russ.)]
8. Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Беловалова И.М., Сеньюшкина Е.С., Мельниченко Г.А. Профилактика йоддефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №3. — С. 16-20. [Dedov II, Platonova NM, Troshina EA, Makolina NP, Belovalova IM, Senyushkina ES, Melnichenko GA. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13119>
9. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2018. — Т. 14. — №4. — С. 192-205. [Troshina EA, Senyushkina ES, Terekhova MA. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid disease. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(4):192-205. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10157>
10. Гигиена питания. Руководство для врачей / А.А. Королев. — 2-е изд., переработ. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 576 с. [Gigiena pitaniya. Rukovodstvo dlya vrachej / AA Korolev. 2-e izd., pererabot. i dop. — Moskva: GEOTAR-Media, 2021. — 576 s. (In Russ.)]
11. Nazem MR, Asadi M, Jabbari N, Allameh A. Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Biochem*. 2019;69:15-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.05.008>
12. Makris K, Mousa C, Cavalier E. Alkaline Phosphatases: Biochemistry, Functions, and Measurement. *Calcif Tissue Int*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01048-x>
13. Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004>
14. Bossowski A, Stożek K, Rydzewska M, et al. Expression of zinc transporter 8 in thyroid tissues from patients with immune and non-immune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2020;53(7):376-384. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1815194>
15. J.F. Kopp et al., Institute of Nutritional Science, Germany, 2019
16. K. Minakata et al., Department of Legal Medicine, Japan, 2010
17. Heitland P, Köster HD. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;64:126706. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126706>
18. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Исаева М.П., Абдулхабилова Ф.М., и др. Проблема йоддефицитных заболеваний в Чеченской Республике: оценка текущего состояния и пути решения // В сборнике: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 2023. С. 200. [Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, Isaeva MP, Abdulhabirova FM, et al. Problema jododeficitnyh zabolevanij v Chechenskoj Respublike: ocenka tekushchego sostoyaniya i puti resheniya. V sbornike: Personalizirovannaya medicina i prakticheskoe zdravooohranenie. sbornik tezisov X (XXIX) Nacional'nogo kongressa endokrinologov s mezhduнародnym uchastiem. Moskva, 2023. S. 200. (In Russ.)]
19. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Маколина Н.П., Исаева М.П., Абдулхабилова Ф.М., и др. Распространенность йоддефицитных заболеваний в Тульской области: современное состояние и пути решения проблемы // В сборнике: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 2023. С. 202. [Troshina EA, Platonova NM, Makolina NP, Isaeva MP, Abdulhabirova FM, et al. Rasprostranennost' jododeficitnyh zabolevanij v Tul'skoj oblasti: sovremennoe sostoyanie i puti resheniya problem. V sbornike: Personalizirovannaya medicina i prakticheskoe zdravooohranenie. sbornik tezisov X (XXIX) Nacional'nogo kongressa endokrinologov s mezhduнародnym uchastiem. Moskva, 2023. S. 202. (In Russ.)]
20. Berezkin VY, Kolmykova LI, Kulieva GA. A study of iodine concentration in drinking waters of Bryansk and Oryol regions. *Environ Geochem Health*. 2023;45(2):299-304. doi: <https://doi.org/10.1007/s10653-022-01249-1>
21. Zheng H, Wei J, Wang L, et al. Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3763565. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3763565>
22. Szeliga A, Czyzyk A, Niedzielski P, et al. Assessment of serum selenium concentration in patients with autoimmune thyroiditis in Poznan district. *Pol Merkur Lekarski*. 2018;45(268):150-153
23. Wang W, Mao J, Zhao J, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a SEPP gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0230>
24. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):155-164. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12066>
25. Ilnatowicz P, Drywień M, Wątor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2020;27(2):184-193. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
26. Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(5):391-399. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.926161>

Рукопись получена: 12.11.2023. Одобрена к публикации: 05.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сеньюшкина Евгения Семеновна**, н.с. [Evgeniya S. Senyushkina, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7960-8315>; SPIN-код: 4250-5123; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.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

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

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

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>;
e-mail: vitalik_org@mail.ru

Смолин Евгений Сергеевич, н.с. [Evgeny S. Smolin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8856-6889>;
SPIN-код: 3310-5299; e-mail: evg-smolin@yandex.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>;
SPIN-код: 2794-0008; e-mail: nikankina.larisa@endocrincentr.ru

Зураева Замира Тотразовна [Zamira T. Zuraeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>;
SPIN-код: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сенюшкина Е.С., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Иоутси В.А., Смолин Е.С., Никанкина Л.В., Зураева З.Т. Вовлеченность эссенциальных микроэлементов в патогенез заболеваний щитовидной железы: диагностические маркеры и аналитические методы определения // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 10-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13402>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Platonova NM, Senyushkina ES, Ioutsi VA, Smolin ES, Nikankina LV, Zuraeva ZT. Involvement of essential trace elements in the pathogenesis of thyroid diseases: diagnostic markers and analytical methods for determination. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):10-19. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13402>

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА С РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ЭКТОПИРОВАННОГО ОБРАЗОВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Е.А. Абойшева, Е.С. Авсиевич, М.О. Корчагина*, М.В. Дегтярев, Е.Е. Бибик, Д.Г. Бельцевич, Е.А. Пигарова, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Эктопическое расположение образований околощитовидных желез (ОЩЖ) у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) может затруднять проведение топической диагностики заболевания. Мы представляем клинический случай ПГПТ у пациентки 84 лет, обусловленный эктопированной аденомой ОЩЖ, локализованной позади правой внутренней яремной вены в проекции правой поднижнечелюстной слюнной железы. Отсутствие визуализации опухоли в течение длительного времени и высокий риск осложнений хирургического вмешательства требовали подбора консервативного лечения для контроля гиперкальциемии и коррекции осложнений ПГПТ. Ввиду тяжелого остеопороза и сопутствующей недостаточности витамина D к терапии деносумабом добавлен колекальциферол в насыщающих дозах под динамическим контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена, что позволило достичь значимого снижения уровня ПТГ при сохранении нормокальциемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; околощитовидная железа; эктопия; гиперкальциемия; остеопороз; деносумаб; колекальциферол; 25-ОН витамин D; УЗИ; сцинтиграфия; ОФЭКТ/КТ; 4D-КТ; ПЭТ/КТ.

MANAGEMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM WITH RARE LOCALIZATION OF ECTOPIC PARATHYROID ADENOMA

© Elizaveta A. Aboisheva, Ekaterina S. Avsievich, Maria O. Korchagina*, Mikhail V. Degtyarev, Ekaterina E. Bibik, Dmitriy G. Beltsevich, Ekaterina A. Pigarova, Marina S. Sheremeta

Endocrine Research Centre, Moscow, Russia

Topical diagnosis can be severely complicated in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) due to the ectopic placement of parathyroid gland (PTG) formations. We report a clinical case of PHPT in an 84-year-old patient caused by ectopic PTG adenoma located behind the right internal jugular vein at the level of the right submandibular gland. The impossibility of surgery for a long time due to the absence of a topical diagnosis has necessitated conservative treatment was required to get the hypercalcemia under control. In view of the concomitant deficiency of vitamin D, an attempt was made to use therapy with saturating doses of cholecalciferol under dynamic monitoring of the indicators of phosphorus-calcium metabolism, which allowed to achieve a significant decrease in PTH levels while maintaining normocalcemia.

KEYWORDS: hyperparathyroidism, primary; parathyroid glands; ectopy; hypercalcemia, osteoporosis; denosumab; cholecalciferol; calcifediol; ultrasonography; radionuclide imaging; single photon emission computed tomography-computerized tomography; four-dimensional computed tomography; positron emission tomography-computed tomography.

АКТУАЛЬНОСТЬ

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). Гиперпаратиреоз относится к одной из наиболее распространенных эндокринопатий, занимая третье место после сахарного диабета (СД) и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). В общей популяции распространенность ПГПТ составляет в среднем около 0,86–1%. [1]. Согласно данным Российского регистра пациентов с ПГПТ, выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 на 100 тыс. населения [2].

В результате нарушения регуляции и чрезмерной секреции ПТГ одной или несколькими патологически измененными ОЩЖ происходит повышение уровня кальция (Са) крови. Это обусловлено усилением его реабсорбции в почечных канальцах, стимуляцией опосредованной остеокластами резорбции кости и увеличением почечного синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, который в свою очередь способствует усилению всасывания Са и фосфатов в кишечнике. Классические проявления ПГПТ, как правило, выражаются в поражении костной системы и почек, при этом у пациентов наблюдаются снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), низкоэнергетические переломы, нефролитиаз, нефрокальциноз, в ряде случаев — развитие хронической почечной недостаточности [3].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ПГПТ может быть компонентом наследственных синдромов, таких как синдромы множественных эндокринных неоплазий 1, 2А и 4 типов и синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome — НРТ-ЖТ), но чаще является изолированным спорадическим заболеванием [4].

В 80–90% наблюдений причиной спорадического ПГПТ становится солитарная аденома ОЩЖ, реже — полигландулярное поражение или изменение ткани железы злокачественного характера (в 10–15% — гиперплазия четырех ОЩЖ, в 5% — множественные аденомы и менее чем в 1% случаев — рак ОЩЖ) [5].

У человека обычно присутствует 4 парные ОЩЖ (2 верхние и 2 нижние), примерно у 10% населения эмбрионально развиваются только 2–3 железы, у 5% отмечается 5 и более ОЩЖ. Наибольшее количество ОЩЖ, по данным секционных исследований, достигает 12 [6, 7].

Верхние ОЩЖ берут начало из четвертого глоточного кармана, в процессе эмбрионального развития опускаются вместе с ЩЖ и в итоге остаются возле перстнещитовидного хряща, позади ЩЖ и возвратного гортанного нерва. Нижние ОЩЖ развиваются из третьего глоточного кармана, опускаются вместе с тимусом и к моменту рождения обычно находятся вблизи нижней границы ЩЖ, впереди возвратного гортанного нерва [8, 9].

При нарушении эмбриональной миграции железы могут либо чрезмерно опуститься, либо остаться на месте в области первичных зачатков. Большинство аденом ОЩЖ локализируются в типичном месте, однако в 22–35% случаев располагаются эктопически [8, 10].

К возможным атипичным локализациям относятся тимус (38%), ретроэзофагеальная область (31%), ЩЖ (18%), средостение (6%) и влагалище сонной артерии (3%) [11]. Нижние ОЩЖ из-за более длинного пути миграции при эмбриональном развитии имеют большую вариабельность эктопии, чем верхние, и могут располагаться в пространстве от нижней челюсти до верхнего средостения [12, 13]. В некоторых описанных случаях сообщалось о чрезвычайно редких и необычных местах локализации, таких как перикард [14].

Ввиду трудностей проведения топической диагностики и хирургического лечения, образования

эктопированных ОЩЖ могут стать причиной персистирующего ПГПТ с тяжелыми клиническими проявлениями [15, 16].

Мы представляем случай пациентки с длительным течением ПГПТ вследствие атипично расположенного образования ОЩЖ позади правой внутренней яремной вены на уровне правой поднижнечелюстной слюнной железы. Данный случай наглядно иллюстрирует проблему диагностики и определения тактики ведения пациентов с эктопированно расположенным образованием ОЩЖ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

У пациентки У. впервые диагностирован ПГПТ в 2011 г. в возрасте 74 лет. В течение заболевания отмечалось развитие выраженной гиперкальциемии и остеопороза. С 2017 г. инициирована терапия деносумабом 60 мг 1 раз в полгода. Эндокринологом по месту жительства рекомендовано хирургическое лечение, однако в течение длительного периода при использовании различных методов топической диагностики (ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) шеи с контрастом, планарной сцинтиграфии), проводившихся в различных учреждениях, не удавалось обнаружить образование ОЩЖ.

С февраля 2021 г. для коррекции гиперкальциемии к терапии также добавлен цинакальцет 30 мг в сутки с увеличением дозы до 90 мг. Однако препарат отменили через 9 месяцев терапии из-за развития гастроинтестинальных побочных эффектов (динамика лабораторных показателей изложена в таблице 1).

В декабре 2021 г. были проведены сцинтиграфия ОЩЖ с ^{99m}Tc-технетрилом и однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ) в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — НМИЦ эндокринологии), а также мультиспиральная КТ шеи с контрастным усилением. Именно при помощи ОФЭКТ/КТ впервые было выявлено атипично высоко расположенное образование с признаками интенсивного накопления радиофармпрепарата размерами 18х11х33 мм справа, позади правой внутренней яремной вены, медиальнее m. sternocleidomastoideus

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентки в амбулаторных условиях

Дата	Са общий, ммоль/л (2,2–2,65)	Са, скорректированный на альбумин, ммоль/л (2,2–2,65)	ПТГ, пмоль/л (1,7–6,4)
Ноябрь 2020 — Инъекция деносумаба			
12.2020	3,03		29,5
02.2021			41,78
Май 2021 — Инъекция деносумаба			
06.2021	2,5		25,5
09.2021	2,96	2,88	18,02
Ноябрь 2021 — Инъекция деносумаба			
11.2021	2,46	2,38	134,6

ЦИНАКАЛЬЦЕТ

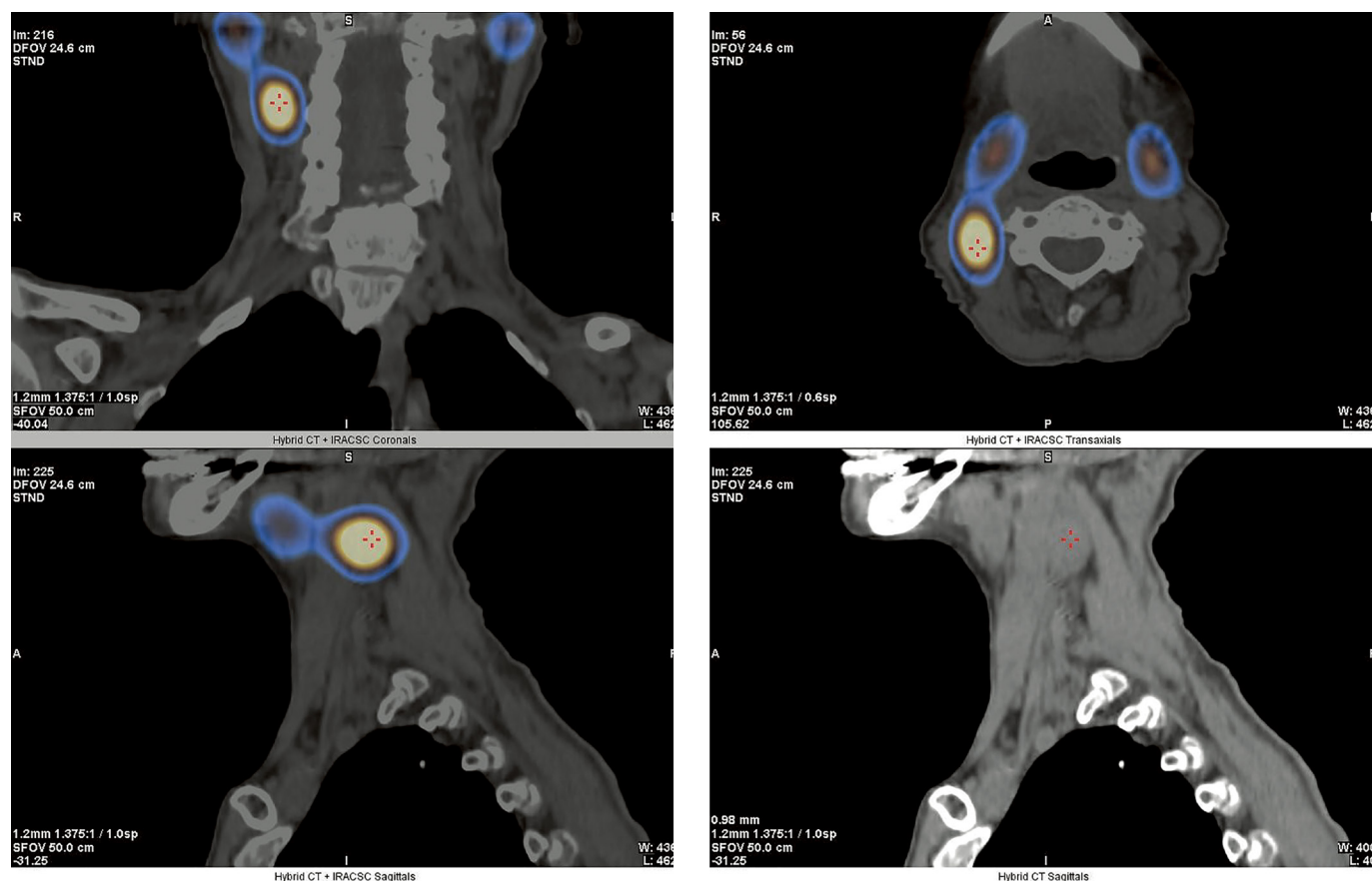


Рисунок 1. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом от декабря 2021 г.

Красными метками отмечено образование ОЩЖ.

на уровне правой поднижнечелюстной слюнной железы (рис. 1).

Объемное образование подтверждено в ходе проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) шеи с контрастным усилением (рис. 2).

Пациентка была осмотрена эндокринным хирургом, при пальпации в проекции образования отмечался кашель, что могло указывать на расположение опухоли вблизи возвратного гортанного нерва.

В декабре 2021 г. в возрасте 84 лет пациентка госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена НМИЦ эндокринологии с жалобами на снижение массы тела на 6 кг за год, слабость, боли в спине, уменьшение в росте на 8 см, периодические эпизоды повышения артериального давления до 200/100 мм рт.ст. При осмотре отмечалась сниженная масса тела — 46 кг при росте 153 см ($\text{ИМТ} = 19,7 \text{ кг/м}^2$).

По данным лабораторных исследований, на фоне инъекции деносумаба за 1 мес. до госпитализации выявлено повышение ПТГ до 1599 пг/мл (15–65) на фоне высоко-нормального уровня кальция крови (кальций общий — 2,48 ммоль/л, кальций скорректированный на альбумин — 2,40 ммоль/л). При исследовании суточной мочи выявлена гипокальциурия — 0,65 ммоль/л (2,5–8), вероятно, вследствие антирезорбтивной терапии. Фильтрационная функция почек сохранялась удовлетворительной (креатинин — 59,6 мкмоль/л, СКФ по формуле CKD-EPI — 80 мл/мин/1,73 м²).

По результатам рентгеновской денситометрии (dual-energy X-ray absorptiometry — DXA) подтвержден выра-

женный остеопороз: снижение МПК поясничных позвонков до -4,8 SD, лучевой кости до -4,8 SD, бедренной кости до -3,5 SD по T-критерию. При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника компрессионных переломов не выявлено. По результатам УЗИ почек, данных за нефролитиаз, нефрокальциноз не получено.

Для оценки периоперационных рисков хирургического лечения проведена диагностика состояния сердечно-сосудистой системы. У пациентки осложненный кардиологический анамнез: в 2005 г. выполнено стентирование правой коронарной артерии, в 2018 г. перенесла инфаркт миокарда, при дальнейшем обследовании выявлен рестеноз в стенте до 50%. Для уточнения состояния больной был запланирован тредмил-тест, однако выполнить исследование не удалось по техническим причинам, ввиду чего рекомендовано стресс-ЭХО-КГ с добутамином.

В связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии, пожилым возрастом возникла необходимость в поиске оптимального варианта консервативного лечения. С учетом недостаточности витамина D (25(OH)D 26,6 нг/мл) и нормокальциемии, по данным биохимического анализа крови в течение госпитализации, был инициирован прием насыщающей дозы колекальциферола (7000 МЕ ежедневно в течение 6 дней). По данным контрольного анализа крови, уровень ПТГ составил 350,2 пг/мл, отмечено увеличение уровня общего кальция до 2,58 ммоль/л, показатель кальция, скорректированного на альбумин — в пределах референсных значений (2,48 ммоль/л).

Пациентке рекомендовано продолжить прием колекальциферола для достижения целевых значений уровня 25(OH) витамина D крови, а также терапию деносумабом.

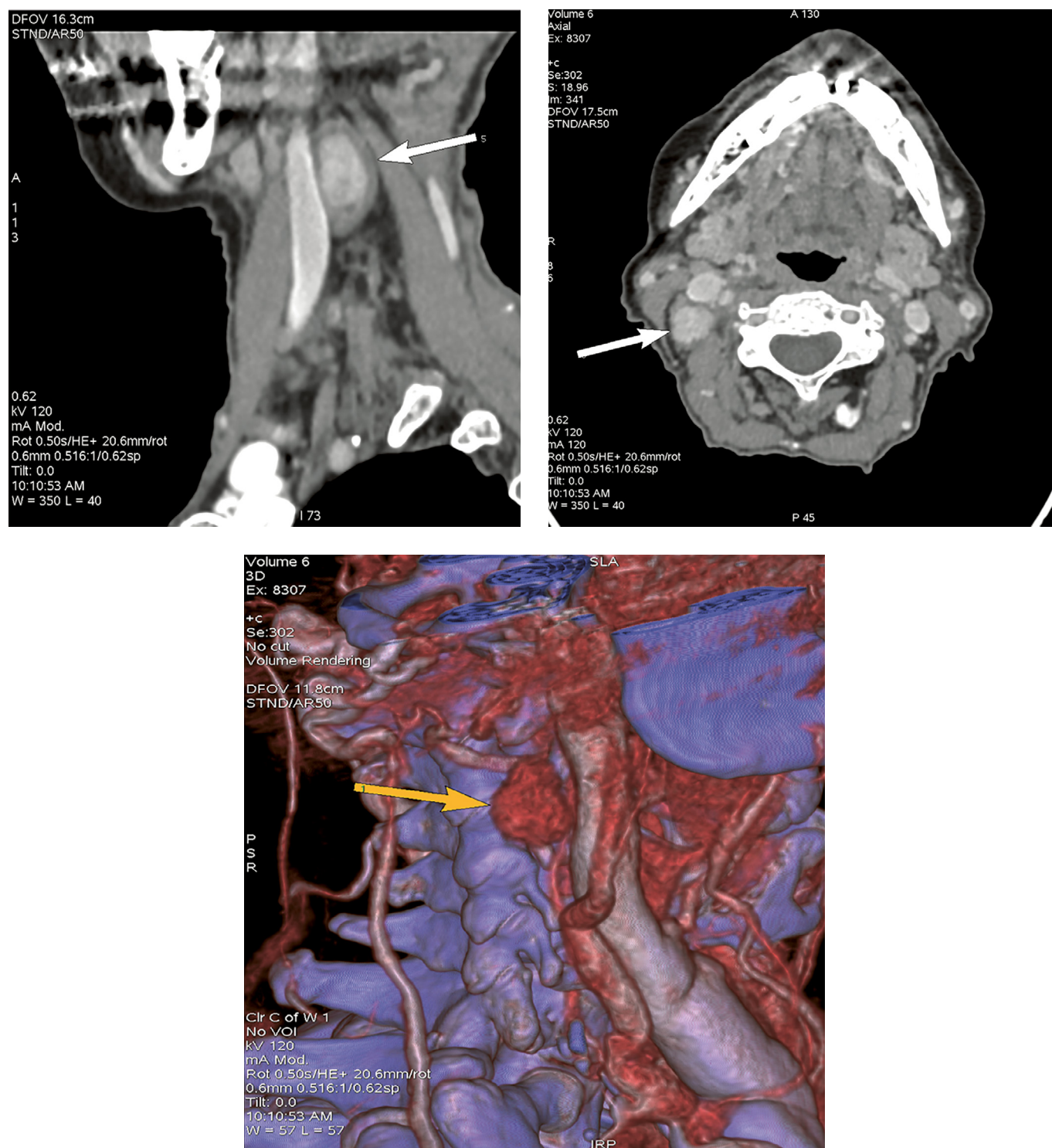


Рисунок 2. МСКТ шеи с контрастным усилением от декабря 2021 г. Стрелками отмечено атипично расположенное образование ОЩЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае эктопическое расположение образования ОЩЖ привело к значимо отсроченному определению топического диагноза, необходимого для проведения паратиреоидэктомии.

Как правило, УЗИ — первый этап топической диагностики при ПГПТ. Чувствительность данного метода исследования в отношении образований ОЩЖ составляет от 55 до 87% (при солитарных образованиях достигает 91%) и снижается при сопутствующем узловом зобе. Оценка эктопированных ОЩЖ на УЗИ может быть весь-

ма затруднена, а при некоторых локализациях — невозможна [17].

Радионуклидное исследование — второй этап визуализации образований ОЩЖ. Длительное время стандартной методикой поиска измененных ОЩЖ была двухмерная планарная сцинтиграфия, в настоящее время все чаще используется сочетание трехмерной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и гибридной технологии ОФЭКТ/КТ. Трехмерное сканирование лучше выявляет труднодоступные для диагностики аденомы эктопированных ОЩЖ и небольшие образования [18–20]. Гибридные технологии

позволяют дифференцировать поражения ОЩЖ от других источников поглощения ^{99m}Tc -технетрила, включая узлы ЩЖ и шейные лимфатические узлы, а также очаги физиологического поглощения РФП [21]. Ложноположительные результаты могут возникать при многоузловом зобе, тиреоидите и лимфаденопатии. В представленном нами клиническом случае именно ОФЭКТ, совмещенная с КТ, позволила впервые обнаружить образование ОЩЖ.

В случае отсутствия четкой визуализации патологической ОЩЖ после проведения методов первой линии рекомендуется выполнение дополнительных исследований. Диагностические исследования второй линии включают в себя КТ с внутривенным (в/в) контрастированием, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с радиофармацевтическим препаратом, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) или с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), МРТ с в/в контрастированием, четырехмерную КТ (4D-КТ) [22]. В ряде работ 4D-КТ продемонстрировала более высокую чувствительность, чем сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом и УЗИ. 4D-КТ может стать полезным методом диагностики для пациентов с полигландулярным поражением или при эктопии ОЩЖ. Основные недостатки метода — значительная лучевая нагрузка, высокая частота ложноположительных результатов, малодоступность и высокая стоимость [23, 24]. ПЭТ, как правило, используется у пациентов со злокачественными образованиями ОЩЖ для оценки распространенности метастатического процесса. К преимуществам ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином относят более короткое время визуализации, более высокое пространственное разрешение и меньшую дозу облучения (2,8 мЗв), чем при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом (6,8 мЗв). Однако применение данного метода ограничено из-за высокой стоимости и низкой доступности [25, 26]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином при образованиях ОЩЖ может достигать 91%, ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином — 96% [27, 28].

Другие методики, такие как селективный забор крови и интраоперационное введение 0,1% водного раствора метиленового синего в нижнюю щитовидную артерию, не получили широкого распространения [29].

У пациентов с ПГПТ для медикаментозной коррекции гиперкальциемии широкое применение получили цинакальцет, деносумаб и бисфосфонаты [18]. Терапевтическая тактика в отношении назначения препаратов витамина D часто разнится.

По данным исследований, распространенность недостаточности витамина D среди пациентов с ПГПТ выше, чем в общей популяции. Вероятно, высокий уровень ПТГ усиливает превращение $25(\text{OH})$ витамина D в активный $1,25(\text{OH})_2$ витамин D, а также приводит к инактивации витамина D посредством усиленного печеночного метаболизма [30–32].

По результатам проведенных исследований опасения относительно провокации гиперкальциемии у пациентов с ПГПТ при восполнении дефицита витамина D не оправдывались. Так, по данным двух метаанализов Shan VN и соавт. и Song A и соавт., терапия препаратами витамина D у пациентов с ПГПТ и дефицитом витамина D значительно снижает уровень ПТГ, не вызывая

гиперкальциемии и гиперкальциурии [33, 34]. Согласно Shan VN, частота выраженной гиперкальциемии (более 3 ммоль/л) составила всего 2,2% [34]. Стоит отметить, что в исследованиях в используемых схемах лечения наблюдались значительные различия в длительности, дозах и формах применяемых препаратов.

По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования 6-месячный курс приема колекальциферола у пациентов с ПГПТ приводил к значимому повышению уровня витамина D, снижению уровня ПТГ (на 17%), приросту МПК (на 2,5%) при стабильном уровне кальция в сыворотке крови и моче [35]. Сходные данные были получены при исследовании влияния терапии эргокальциферолом: на фоне лечения не было обнаружено значительного увеличения уровня кальция крови или соотношения кальций/креатинин в моче при незначительном снижении уровня ПТГ [36]. Необходимо отметить, что практически во всех исследованиях пациентам назначалась терапия препаратами витамина D в поддерживающей дозе [18].

В представленном нами клиническом случае планарная скintiграфия не позволила локализовать аденому ОЩЖ, поскольку аденома располагалась рядом с поднижнечелюстной слюнной железой и при данном методе исследования не дифференцировалась на фоне физиологического накопления ^{99m}Tc -технетрила в слюнной железе. И только объемное изображение ОФЭКТ/КТ позволило обнаружить аденому ОЩЖ. В данном клиническом случае пожилой возраст пациентки, эктопическое расположение образования, расположение опухоли ОЩЖ вблизи возвратного гортанного нерва, потенциально осложняющее хирургическую тактику, а также наличие тяжелой сопутствующей кардиоваскулярной патологии значимо повышали операционные риски. В силу отсутствия топических данных на протяжении длительного времени своевременное радикальное хирургическое лечение не представлялось возможным. Вышеуказанные факторы, а также возможность поддержания нормокальциемии на фоне медикаментозной терапии послужили причиной выбора консервативной тактики лечения пациентки.

Ввиду высоких значений ПТГ, выраженной гиперкальциемии и размера образования более 3 см в наибольшем измерении сохранялась настороженность в отношении злокачественного поражения ОЩЖ. Применение колекальциферола в насыщающей дозе позволило добиться значимого снижения ПТГ при сохранении нормокальциемии, что свидетельствует о вероятном смешанном генезе гиперпаратиреоза (первичном и вторичном на фоне недостаточности 25 OH витамина D, терапии антирезорбтивными препаратами). В настоящее время пациентка продолжает терапию колекальциферолом в насыщающей дозе с последующим переходом на поддерживающую под динамическим контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности, возникающие при проведении топической диагностики у пациентов с атипичным расположением образований ОЩЖ. Применение современных методов

инструментальной диагностики дает возможность четко установить диагноз и определить дальнейшую тактику ведения пациента, что особенно важно при эктопированных образованиях ОЩЖ. Однако стоит отметить, что в сложных клинических случаях проведение топической диагностики необходимо выполнять в специализированных медицинских учреждениях.

Проведение терапии колекальферолом под динамическим контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена может способствовать положительной динамике состояния у пациентов с ПГПТ, имеющих сопутствующий дефицит или недостаточность витамина D, снижение функции почек и другие состояния, способные провоцировать вторичное повышение ПТГ.

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. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т.67. — №4. — С.4-7. [Mokrysheva NG, Kovaleva EV, Eremkina AK. Registries of parathyroid glands diseases in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):4-7. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12803>
2. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // Проблемы эндокринологии. — 2019. — Т. 65. — №5. — С.300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrega EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310 (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
3. Minisola S, Gianotti L, Bhandari S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):791-803. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.001>
4. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 2021;10(8):1604. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10081604>
5. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018;14:115-125. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
6. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The Prevalence and Anatomy of Parathyroid Glands: A Meta-Analysis With Implications for Parathyroid Surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:63-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01751-8>
7. Hojaii F, Vanderlei F, Plopper C, et al. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anatomical Science International*. 2011;86(4):204-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s12565-011-0111-0>
8. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:760419. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760419>
9. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the Parathyroid Glands. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):733-742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.002>
10. Khalaf SH, Sarwani AA, George SM, Al Saeed MK. Primary hyperparathyroidism caused by an ectopic parathyroid adenoma in an uncommon location: a case report. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;16(5):782-787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.02.010>
11. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg*. 2013;37(1):102-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1773-z>
12. Nossios G, Agnostis P, Natsis K. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:604-10. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327628>
13. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in parathyroid imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26:151-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.08.009>
14. Xin Y, Zhao T, Wei B, Gu H, Jin M, Shen H, Liu X, Wang J, Wang Q. Intrapericardial parathyroid carcinoma: a case report. *Endocrine*. 2020;69(2):456-460. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02283-8>
15. Hartert M, Tripsky J, Huertgen M. Technique for ectopic intrathymic parathyroid adenoma: the uniportal subxiphoid approach. *J Surg Case Rep*. 2021;2021(12):rjab520. doi: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab520>
16. Liu X, Sun L, Shao M, et al. Primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *Endocrine*. 2019;64(1):38-42. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01875-3>
17. Cheatem DM, Sturgeon C. Chapter 60 – Technique of parathyroidectomy. In: Orlo HC, Quan-Yang D, Electron K. (eds) Textbook of endocrine surgery, 3rd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2016:747-755. doi: https://doi.org/10.5005/jp/books/12798_61
18. 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. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
19. Spanu A, Schillaci O, Piras B, Madeddu G. SPECT/CT in hyperparathyroidism. *Clin Transl Imaging*. 2014;2:537-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0089-4>
20. Siraj QH. Radionuclide parathyroid imaging. Cham: Springer; 2020. Chapter 5, Parathyroid Scintigraphy. p. 41-60. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-17351-7>
21. Gouveia S, Rodrigues D, Barros L, et al. Persistent primary hyperparathyroidism: an uncommon location for an ectopic gland—case report and review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(6):393-403. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000600009>
22. Слащук К.Ю., Дегтярев М.Б., Румянцев П.О., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Методы визуализации околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Обзор литературы // Эндокринная хирургия. — 2019. — Т.13. — №4. — С.153-174. [Slashchuk KY, Degtyarev MV, Rumyantsev PO, Troshina EA, Melnichenko GA. Imaging methods of the parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. Literature review. *Endocrine Surgery*. 2019;13(4):153-174. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/serg12241>
23. Lundstroem AK, Trolle W, Soerensen CH, Myschetzky PS. Preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands with 4D-CT. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(5):1253-1259. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3509-9>
24. Hinson AM, Lee DR, Hobbs BA, et al. Preoperative 4D CT Localization of Nonlocalizing Parathyroid Adenomas by Ultrasound and SPECT-CT. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(5):775-778. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599815599372>
25. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):751-765. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4123-z>

26. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1762-1771. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3980-9>
27. Hayakawa N, Nakamoto Y, Kurihara K, et al. A comparison between 11C-methionine PET/CT and MIBI SPECT/CT for localization of parathyroid adenomas/hyperplasia. *Nucl Med Commun*. 2015;36(1):53-59. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000216>
28. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT Is More Sensitive Than 11C-Methionine PET/CT for the Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Primary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2022;63(5):785-791. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262395>
29. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, et al. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):97-102. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0158>
30. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(6):511-5. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03344140>
31. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169-1>
32. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 2021;10(8):1604. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10081604>
33. Song A, Zhao H, Yang Y, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1667-1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01473-5>
34. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(6):797-803. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12398>
35. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1072-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978>
36. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):189-93. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0901>

Рукопись получена: 26.12.2023. Одобрена к публикации: 01.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна [Maria O. Korchagina]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; SPIN-код: 7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Абойшева Елизавета Андреевна [Elizaveta A. Aboisheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0306-6588>; SPIN-код: 3828-3502; e-mail: aboysheva.elizaveta@endocrincentr.ru

Авсиевич Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Avsievich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4563-650X>; SPIN-код: 7816-0621; e-mail: ekaterina-avsievich@yandex.ru

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

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Абойшева Е.А., Авсиевич Е.С., Корчагина М.О., Дегтярев М.В., Бибик Е.Е., Бельцевич Д.Г., Пигарова Е.А., Шеремета М.С. Тактика ведения первичного гиперпаратиреоза с редкой локализацией эктопированного образования околощитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 20-26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13425>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aboishava EA, Avsievich ES, Korchagina MO, Degtyarev MV, Bibik EE, Beltsevich DG, Pigarova EA, Sheremeta MS. Management of primary hyperparathyroidism with rare localization of ectopic adenoma parathyroid gland. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):20-26. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13425>

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА



© Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Д.П. Ставицкая*, Е.В. Кудинова

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

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников [1]. Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает ее гиперплазию. Но вместо кортизола надпочечники производят избыток предшественников половых гормонов, для синтеза которых не требуется 21-гидроксилирование. После секреции эти гормоны метаболизируются в активные андрогены — тестостерон и дигидротестостерон, и в меньшей степени — в эстрогены: эстрон и эстрадиол [2]. При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении [1, 2]. Синдром Клайнфельтера (СК) — одно из наиболее частых хромосомных заболеваний, приводящее к развитию первичного гипогонадизма. Основное проявление синдрома Клайнфельтера — гиалиноз семявыносящих протоков и — как следствие — развитие infertility и гипогонадизма. Фенотипическая изменчивость, и особенно умеренные клинические проявления, часто приводят к задержке диагностики или недиагностированию [3]. Было подсчитано, что 50–75% мужчин с синдромом Клайнфельтера никогда не получают диагноз [4].

В данной статье представлено описание редкого клинического наблюдения: сочетание вирильной формы врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрома Клайнфельтера, описаны особенности клинической картины заболеваний в период раннего детства, пубертата, среднего возраста.

Проявление двух этих заболеваний, при одном из которых наблюдается гиперандрогения, а при другом — гипогонадизм, у одного пациента обуславливает трудности диагностики и подбора терапии. Ошибки, которые могут быть допущены на различных этапах диагностики и лечения заболеваний у данного пациента, ведут к неблагоприятным последствиям и сказываются на качестве жизни больного. Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики и необходимость повышения информированности врачей о данной клинической проблеме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; синдром Клайнфельтера; гиперандрогения; тестостерон.

A COMBINATION OF KLINEFELTER SYNDROME AND THE CLASSIC FORM OF CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX: CLINICAL OBSERVATION

© Natalya I. Volkova, Ilya Yu. Davidenko, Darya P. Stavitskaya*, Elizaveta V. Kudinova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the synthesis of cortisol in the adrenal cortex. Virile form of CAH characterized by cortisol deficiency and hyperandrogenism. Klinefelter syndrome is one of the most frequent chromosomal diseases leading to the development of primary hypogonadism. The manifestation of these two diseases could cause difficulties in diagnosis and medical treatment that lead to adverse consequences and affect the quality of life.

A 43-years-old patient consulted a physician complaining about the lack of erections for 4 years, breast enlargement. At the age of 3 years based on experienced growth of pubic hair, decreased level of 17-ketosteroids in the urine and genetic analysis diagnosis of CAH, virile form was suspected. Prednisone 5 mg daily was prescribed. At the age of 5, based on phenotypic features and karyotyping Klinefelter Syndrome (XXY) was diagnosed. At the age of 13, stimulating hormonal chorionic gonadotropin drug with only one course of 10 injections was prescribed. At the age of 18, the patient independently canceled the use of prednisone. Further, he did not receive medication therapy for CAH and Klinefelter syndrome. At the age of 42, adrenal CT revealed formation of the left adrenal gland. According to the results of the hormonal activity examination, high levels of aldosterone and renin were detected. A diagnosis of left adrenal aldosteroma was made and a left-sided adrenalectomy was performed. Histological examination diagnosis of aldosteroma did not confirmed. On physical examination, BMI 30 kg/m², genoid type of obesity, right testicle isn't palpated, left testicle is dense, reduced in size. Small penis size. Decreased level of total testosterone, normal level of SHBG, LH and FSH was revealed. Ultrasound of the scrotum organs revealed decrease in the size of the testicles and appendages, a volumetric formation of the right testicle. Thus, diagnosis

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

of CAH, virile form and Klinefelter syndrome, primary hypogonadism, right-sided cryptorchidism was confirmed. Hydrocortisone 30 mg daily was prescribed. Hormone replacement therapy with testosterone preparations was not prescribed until surgical treatment of neoplasm of the right testicle will be performed. On the example of this clinical case, we have demonstrate a combination of two endocrine pathologies and serious mistakes were made in the management of this patient. The management of such patients requires a multidisciplinary approach, which will avoid mistakes and improve the prognosis and quality of life of these patients.

KEYWORDS: congenital adrenal hyperplasia; Klinefelter syndrome; hyperandrogenism; testosterone.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Заболеваемость классической формой ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы) составляет от 1:14 000 до 1:18 000 живых новорожденных в мире [1]. Более 90% ВДКН вызвано дефицитом 21-гидроксилазы. Фенотип может варьировать от легкой (неклассической) до классических форм: вирильной и сольтеряющей. Сольтеряющая форма заболевания ассоциирована с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона) и глюкокортикоидов. Классическая простая вирилизирующая форма заболевания может приводить к гонадотропиннезависимому преждевременному половому созреванию мужчин с уменьшением конечного роста. Крайне важно диагностировать данное заболевание и своевременно назначить заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами, которая является основой лечения [1, 2].

Синдром Клайнфельтера (СК) — одно из наиболее частых хромосомных заболеваний, приводящее к развитию первичного гипогонадизма. Распространенность синдрома Клайнфельтера составляет 1:500–1000 новорожденных мальчиков [5], возрастает до 3–4% среди бесплодных мужчин и до 10–12% у пациентов с азооспермией [3]. Частота постановки диагноза в детском возрасте чрезвычайно низка, и только 10% случаев выявляются до наступления половой зрелости, достигая 25% к взрослому возрасту. За последние десятилетия появилось много новой информации о долгосрочных последствиях синдрома, от которых страдают эти мужчины. СК связан не только с нарушением функции яичек и увеличением роста, он оказывает влияние на когнитивные функции, поведение и психические расстройства, состав тела и чувствительность к инсулину, формирование костей и риск переломов, а также негативно влияет на общую заболеваемость и смертность [6]. Пациентов с диагнозом «СК» необходимо наблюдать на протяжении всей жизни и лечить тестостероном в случае гипогонадизма.

Наличие у одного пациента синдрома Клайнфельтера с ВДКН из-за дефицита фермента 21-гидроксилазы представляет собой уникальный диагностический парадокс, когда признаки дефицита гонадных андрогенов маскируются одновременным избытком надпочечниковых андрогенов. Одновременное возникновение ВДКН и синдрома Клайнфельтера встречается крайне редко. В современной литературе описано не более шести подобных случаев. Так, у одного из пациентов был выявлен дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы [7],

а у остальных верифицирован дефицит 21-гидроксидазы [8, 9, 10, 11, 12]. Интерес к описанию этого случая заключается в исключительности одновременного возникновения двух этих состояний. Это уникальное описание сосуществования двух заболеваний, первое из которых вызывает избыток, а второе — дефицит андрогенов. Этим же обусловлены трудности подбора терапии, ведь дефицит андрогенов, обусловленный тестикулярной недостаточностью, до определенного времени может компенсироваться избытком андрогенов надпочечником, более того, могут быть признаки избытка андрогенов, в частности преждевременное половое созревание. Тогда возникают вопросы: как сохранить баланс? Необходимо бороться с избытком андрогенов или же компенсировать их дефицит?

Данный клинический случай иллюстрирует, как взаимодействие между двумя расстройствами с противоположными эффектами на уровне андрогенов может создавать диагностические и терапевтические проблемы.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент И. 43 лет обратился в отделение эндокринологии с жалобами на отсутствие эрекции в течение четырех лет, увеличение молочных желез. Из анамнеза стало известно, что у пациента в возрасте 2 лет и 8 месяцев началось оволосение лобка, он был обследован, и на основании повышения уровня 17-кетостероидов в моче был заподозрен диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма». Диагноз был подтвержден путем проведения генетического анализа. В связи с этим пациенту был назначен преднизолон в дозе 5 мг в сутки. Со слов матери, пациент препарат принимал регулярно.

В возрасте 5 лет ввиду фенотипических особенностей (высокий рост, непропорционально длинные ноги, правосторонний крипторхизм), у пациента заподозрили хромосомное заболевание, было проведено кариотипирование, на основании чего пациенту был установлен диагноз «Синдром Клайнфельтера (XXY)». Рекомендовано динамическое наблюдение, низведение неопустившегося правого яичка не проводилось.

Пациенту ежегодно определяли уровень 17-кетостероидов в моче для контроля эффективности терапии преднизолоном, результаты были в пределах нормы.

В 13 лет при наступлении пубертата пациенту была назначена стимулирующая гормональная терапия препаратом ХГЧ курсом 10 инъекций. В дальнейшем данную терапию не получал, проводилось динамическое наблюдение. В возрасте 15 и 16 лет неоднократно зафиксировано снижение уровня общего тестостерона при высоконормальных ЛГ и ФСГ, однако гормональная терапия не назначалась.

В 18 лет пациент самостоятельно отменил прием преднизолона, поскольку посчитал дальнейший прием препарата нецелесообразным.

В последующие годы медикаментозную терапию по поводу ВДКН и синдрома Клайнфельтера не получал, к эндокринологу не обращался.

Пациент находится в браке, детей не имеет.

В возрасте 37 лет появились жалобы на снижение либидо, пациент обратился к эндокринологу, назначено гормональное обследование, по результатам которого выявлено снижение общего тестостерона до 5,7 нмоль/л (8,3–30 нмоль/л), повышение ЛГ до 16,6 мМЕ/мл (0,8–7,6 мМЕ/мл), повышение ФСГ до 32,7 мМЕ/мл (0,7–11,1 мМЕ/мл). В связи с этим рекомендовано начать заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона в/м, однако пациент не соблюдал рекомендации. Наблюдалось прогрессирование эректильной дисфункции, что в итоге привело к полной утрате потенции в 39 лет.

В 42 года при плановом обследовании на КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено образование левого надпочечника размерами 87*74*84 мм. Для исключения гормональной активности образования надпочечника проведено лабораторное обследование: анализ крови на кортизол на фоне приема 1 мг дексаметазона, определение метанефрина и норметанефрина суточной мочи и анализ крови на альдостерон и ренин. По результатам обследования выявлен высокий уровень альдостерона 522 пг/мл (0–199 пг/мл) и ренина 82,8 мкМЕ/мл (4,4–46,1 мЕМЕ/мл). Несмотря на высокий уровень ренина и альдостерона состояние ошибочно расценено как альдостерома, и проведена левосторонняя адреналэктомия. Микроскопическое описание опухоли: в ткани надпочечника опухоль солидно-трабекулярного строения, состоящая из округлых клеток, схожих с клетками коры надпочечников, с эозинофильной зернистой цитоплазмой и округлыми относительно мономерными ядрами, с единичными фигурами митозов, наличием в цитоплазме части клеток пигмента коричневого цвета. Среди опухолевой ткани отмечаются липоматозные и миелолипоматозные очаги, кровоизлияния, очаги коагуляционного некроза. Признаков инвазивного роста, клеточной атипии не обнаружено. Пациент был выписан с диагнозом: «Аденома левого надпочечника, состояние после лапароскопической адреналэктомии слева».

Спустя год после операции пациенту было проведено повторное КТ забрюшинного пространства, по результатам которого отмечалась гиперплазия правого надпочечника. Был заподозрен рецидив альдостеромы, повторно проведено определение альдостерона крови, и получен повышенный уровень альдостерона 366 пг/мл (0–199 пг/мл).

Пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение для подтверждения диагноза и определения тактики лечения.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Данные осмотра: рост — 178 см, вес — 97 кг, ИМТ — 30 кг/м², ОТ — 109, телосложение гиперстеническое. АД — 120/80 мм рт.ст. без гипотензивной терапии. Нару-

шение пропорций тела (длинные конечности, узкая грудная клетка). Геноидный (женский) тип ожирения. Слабо-развитая скелетная мускулатура. При пальпации правое яичко не пальпируется, левое яичко плотное, уменьшено в размере. Малый размер полового члена (4 см).

В отделении пациенту проведено лабораторное обследование, по результатам которого выявлено повышение уровня 17 ОН прогестерона до 145 нг/мл (0,5–2,1 нг/мл), уровень кортизола — 4,4 мкг/дл (3,17–19,4 нг/мл), уровень АКГГ — 67,19 пг/мл (7,2–63,3 пг/мл), снижение уровня общего тестостерона до 13,3 нмоль/л (8,3–30 нмоль/л), нормальный уровень ГСПГ — 35,5 нмоль/л (16,2–68,5 нмоль/л), произведен расчет уровня свободного тестостерона, по результатам которого выявлено снижение свободного тестостерона — 243 пмоль/л, высокий уровень ЛГ — 8,0 мМЕ/мл (0,8–7,6 мМЕ/мл) и ФСГ — 8,5 мМЕ/мл (0,7–11,1 мМЕ/мл), нормальный уровень пролактина — 267,1 мМЕ/л (57–600 мМЕ/л), тиреоидные гормоны в пределах нормы (ТТГ — 2,4 мМЕ/л, свТ4 — 18,7 пмоль/л).

Проведены инструментальные обследования. По результатам УЗИ органов мошонки выявлен правосторонний крипторхизм (правое яичко визуализируется в паховом канале), уменьшение размеров яичек и придатков, объемное образование правого яичка, подозрительное на tumor.

На основании анализа имеющихся лабораторно-инструментальных обследований, а также на основании результатов дообследования, нормального уровня АД, альдостерома была исключена. Повышенный уровень альдостерона на фоне высокого уровня ренина плазмы и нормального АД необходимо интерпретировать как повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы с развитием компенсаторного гиперальдостеронизма при декомпенсированной ВДКН.

На основании объективного осмотра, данных инструментальных и лабораторных методов обследования пациенту установлен диагноз:

Основной: «Врожденная дисфункция коры надпочечников. Вирильная форма. Состояние после адреналэктомии слева. Викарная гиперплазия правого надпочечника».

Сопутствующий: «Синдром Клайнфельтера, первичный гипогонадизм, правосторонний крипторхизм. Новообразование правого яичка Эректильная дисфункция. Алиментарно-конституциональное ожирение 1 степени (ИМТ — 30 кг/м²), абдоминальный тип (ОТ — 109 см)».

С учетом этого в отделении пациенту назначена заместительная гормональная терапия препаратом «Кортеф» (гидрокортизон) 30 мг/сутки. Пациент консультирован урологом, рекомендовано определение злокачественного потенциала опухоли, оперативное лечение. Ввиду этого заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона на данном этапе не назначена.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере данного клинического случая мы хотели продемонстрировать сочетание двух эндокринных патологий, для одной из которых характерно повышение уровня андрогенов крови за счет надпочечникового стероидогенеза, а для другой — андрогенный дефицит

ввиду сниженной продукции андрогенов в тестикулах. Высокие уровни надпочечниковых андрогенов из-за ВДКН могут уравнивать частичный дефицит андрогенов тестикулярного происхождения из-за СК. При назначении пациентам с ВДКН заместительной гормональной терапии глюкокортикостероидами гиперсекреция андрогенов в коре надпочечников прекращается, поэтому пациентам необходимо возмещать дефицит тестостерона, вызванный синдромом Клайнфельтера. Одновременное возникновение СК и ВДКН встречается крайне редко. В литературе описаны единичные случаи. Однако есть данные о более высокой частоте одновременного возникновения СК и стероидогенных дефектов. Если рассматривать частоту как ВДКН, так и СК, следует ожидать, что связь между этими двумя заболеваниями встречается чаще, чем описано в современной литературе.

В результате этих особенностей при ведении данного пациента был допущен ряд серьезных ошибок. Пациенту в детстве не проводилось низведение яичка, что увеличило риск развития злокачественного новообразования яичка. Отмена пациентом преднизолона привела к длительной декомпенсации врожденной дисфункции коры надпочечников и развитию гиперплазии коры надпочечников, что неверно расценено как альдостерома и проведена левосторонняя адреналэктомия. Этого состояния можно было бы избежать, если бы пациент получал заместительную гормональную терапию глюкокортикоидами. Отсутствие эффективной стимулирующей терапии препаратом ХГЧ, а затем заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона привело к основным симптомам, ассоциированным с дефицитом тестостерона: снижению либидо и эректильной функции, уменьшению безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцераль-

ному ожирению, метаболическому синдрому, мужскому бесплодию, гинекомастии [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проявление двух заболеваний, при одном из которых наблюдается гиперандрогения, а при другом — андрогенный дефицит у одного пациента обуславливает трудности диагностики и подбора терапии. Ошибки, которые были допущены на различных этапах диагностики и лечения заболеваний у данного пациента, привели к неблагоприятным последствиям. Недостаточная информированность специалистов в этом вопросе приводит к ненужным диагностическим мероприятиям и назначению необоснованного хирургического лечения. Ведение таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода, что позволит избежать ошибок и улучшить прогноз и качество жизни данных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Российская ассоциация эндокринологов, российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации по врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром) — 2021. [Rossijskaya associaciya endokrinologov, rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vrozhdennoj disfunkcii kory nadpochechnikov (adrenogenital'nyj sindrom) — 2021 (In Russ.).]
2. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency1. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-291. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>
3. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>
4. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology – 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12909>
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №6. — С.78-80. [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(6):78-80. 9In Russ.]] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
6. Host C, Skakkebaek A, Groth K, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter Syndrome. *Asian J Androl.* 2014;16(2):185. doi: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122201>
7. Gortakowski M, Conroy R, Aguiar L, Allen H. Premature pubarche in a child with abnormal 3β-hydroxysteroid dehydrogenase function and Klinefelter syndrome: the intriguing relationship between androgen deficiency and excess. *Clinical Case Reports.* 2017;5:57–60. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.742>
8. Yamaguchi T, Abe H, Kuwano T, Sugimoto T, Chihara K. Congenital adrenal hyperplasia with 47, XXY Klinefelter syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology.* 1994;102:348–350. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211302>
9. Parker EA, Hovaness K, Germak J, Porter F & Merke DP. Maternal 21 hydroxylase deficiency and uniparental isodisomy of chromosome 6 and X results in a child with 21-hydroxylase deficiency and Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2006;140A:2236–2240. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31408>
10. Zanella G, Tornese G, Mascheroni E, Faleschini E, Ventura A, Barbi E. A Klinefelter boy with congenital adrenal hyperplasia: too much or too little androgens? *Italian Journal of Pediatrics.* 2018;44-43. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0485-x>
11. Balestrieri A, Zirilli L, Madeo B, Pignatti E, Rossi G, et al. 21Hydroxylase deficiency and case report Klinefelter syndrome in an adult man: striking a balance between androgen excess and insufficiency. *Journal of Andrology.* 2008;29:605–609. doi: <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.004648>
12. Shehab MA, Mahmood T, Hasanat MA, et al. A rare variety of congenital adrenal hyperplasia with mosaic Klinefelter syndrome: a unique combination presenting with ambiguous genitalia and sexual precocity. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0108>

Рукопись получена: 16.04.2023. Одобрена к публикации: 11.03.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ставицкая Дарья Петровна [Darya P. Stavitskaya]**; адрес: Россия, 344091, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 39 [address: Russia, 344091, Rostov-on-Don, ave. Kommunisticheskiy d. 39];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7555-1144>; e-mail: d.zaharyuta@gmail.com

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalia I. Volkova, MD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент [Ilya Yu. Davidenko, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>; e-mail: davidenko.iu@gmail.com

Кудинова Елизавета Владимировна [Elizaveta V. Kudinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-686X>;
e-mail: liza14.2014@gmail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Ставицкая Д.П., Кудинова Е.В. Клиническое наблюдение пациента с сочетанной эндокринной патологией: врожденной дисфункцией коры надпочечников и синдромом Клайнфельтера // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 27-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13298>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkova NI, Davidenko IYu, Stavitskaya DP, Kudinova EV. A Combination of Klinefelter syndrome and the classic form of congenital dysfunction of the adrenal cortex: clinical observation. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):27-31. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13298>

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ У МУЖЧИН С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОЖИРЕНИЯ



© М.Ю. Сорокин¹, Б.Б. Пинхасов^{1,2*}, Ю.В. Лутов¹, В.Г. Селятицкая¹

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Ожирение во многом предопределяет метаболическую основу развития сахарного диабета 2 типа (СД2), в связи с чем актуальным является анализ вариабельности гликемии у лиц с ожирением, особенно при его разных фенотипах.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности вариабельности гликемии у мужчин с разной топографией распределения жировой ткани в условиях привычного рациона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании участвовали мужчины в возрасте от 25 до 65 лет. Общее число участников составило 43 мужчины. Группу 1 (n=17) составили мужчины с ожирением и подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), группу 2 (n=16) — мужчины с ожирением и абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ). В группу 3 (сравнения) вошли 10 мужчин с нормальной массой тела (НМТ). Проведен 2-дневный непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ), в эти дни режим питания, физических нагрузок и трудовой деятельности не отличался от привычного. Анализировали параметры, индексы и отношения, характеризующие вариабельность гликемии (ВГ), которые рассчитывали для дневных (06:00–23:59) и ночных (00:00–05:59) часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Анализ ряда ключевых показателей и индексов, характеризующих ВГ в течение дня и ночи, у мужчин с НМТ и ожирением без учета типа распределения жира не выявил статистически значимых различий. Разделение мужчин с ожирением на группы с АТРЖ и ПТРЖ показало, что мужчины с АТРЖ имели статистически значимо более высокий средний уровень глюкозы, стандартное отклонение уровня гликемии и коэффициент вариации; также статистически значимые различия были получены относительно индекса CONGA и J-индекса. Анализ индексов LBG1 и HBG1, отражающих риски развития соответственно гипогликемии и гипергликемии, показал, что индекс LBG1 был более высоким у мужчин с ПТРЖ, в то время как индекс HBG1 — у мужчин с АТРЖ. Сравнительный анализ величин дневных и ночных показателей, характеризующих ВГ, показал, что величины дневных показателей были статистически значимо выше относительно ночных показателей у мужчин как с НМТ, так и с ожирением. При этом средние уровни глюкозы у мужчин с НМТ в дневное и ночное время не различались между собой, у мужчин с АТРЖ в ночное время снижение уровня глюкозы отмечено на уровне тенденции (p=0,08), а у мужчин с ПТРЖ оно оказалось статистически значимым (p=0,005).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Оценка ВГ у мужчин с ожирением позволяет говорить, что наличие абдоминального или подкожного типов распределения жировой ткани ассоциировано с конкретными особенностями регуляции углеводного обмена и определяет разный уровень риска развития СД2 при ПТРЖ и АТРЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность гликемии; непрерывный мониторинг уровня глюкозы; ожирение; подкожный тип распределения жира; абдоминальный тип распределения жира; инсулинорезистентность.

FEATURES OF GLYCEMIC VARIABILITY IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF OBESITY

© Maxim Yu. Sorokin¹, Boris B. Pinkhasov^{1,2*}, Yuriy V. Lutov¹, Vera G. Selyatitskaya¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

BACKGROUND: Obesity generally determines the metabolic basis for the development of type 2 diabetes. Therefore the analysis of glycemic variability in obese individuals, especially in its different phenotypes, acquires particular relevance.

AIM: To investigate the features of glycemic variability in men with different adipose tissue distribution topography within usual dietary conditions.

MATERIALS AND METHODS: The study enrolled 43 men aged 25–65 years. Group 1 (n=17) represented obese men with subcutaneous fat distribution (SFD) while group 2 (n=16) consisted of obese men with abdominal fat distribution (AFD) and group 3 (comparator) included 10 male subjects with normal body weight (NBW). A 2-day continuous glucose monitoring (CGM) under condition of usual diet, work and physical activity was performed in each study subject. A number of parameters, indices and ratios had been assessed describing glycemic variability (GV) for daytime (6.00–23.59) and night (0.00–5.59) hours.

RESULTS: Comparative analysis of key parameters and indices describing daytime and night GV in NBW and obese men without fat distribution adjustment did not reveal statistically significant differences. After fat distribution adjustment

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

significantly higher mean glucose levels, standard deviation of glycemic levels and coefficient of variation were found in AFD group; also statistically significant differences were revealed in CONGA index and J-index. An analysis of the LBG1 and HBG1 indices that are respectively reflecting the risks of hypo- and hyperglycemia showed that the LBG1 index was higher in obese men with SFD while the HBG1 index was higher in men with AFD. A comparative analysis of GV parameters showed that daytime indicators values were significantly higher relative to nighttime. However the ambiguous changes in the mean glucose levels was found between study groups. Specifically in NBW men daytime and nighttime glycemia didn't differ, whereas in AFD group there was a trend to decrease in night glucose levels ($p = 0.08$) while in men with SFD night decrease in glycemia became statistically significant ($p=0.005$).

CONCLUSION: Results of glycemic variability assessment in obese men suggest that abdominal and subcutaneous types of fat distribution are associated with specific features of carbohydrate metabolism and determine different risk levels for developing type 2 diabetes in patients with AFD and SFD.

KEYWORDS: *glucose variability; continuous glucose monitoring; obesity; subcutaneous fat distribution; abdominal fat distribution; insulin resistance.*

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы в качестве инструмента для исследования гомеостаза глюкозы широкое применение нашла технология непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ), когда исследователь, врач и пациент получают информацию об уровне глюкозы с 5-минутным интервалом на протяжении нескольких суток [1]. Наиболее часто данная технология применяется для оценки вариабельности глюкозы у пациентов с сахарным диабетом (СД) [2]. НМГ позволяет контролировать вариабельность гликемии, а следовательно, повышает эффективность проводимой терапии, что, в свою очередь, снижает риски развития как гипогликемических состояний, так и гипергликемии, а значит, и связанных с ней микро- и макрососудистых осложнений [1, 2]. Гипергликемия при диабете характеризуется не только стойким повышением уровня сахара, но и выраженной вариабельностью гликемии (ВГ), оценка которой часто используется для выявления потенциальных клинических проблем у пациентов с диабетом [3].

Установлена связь между выраженностью колебаний гликемии и формированием осложнений и исходов СД. Убедительные данные свидетельствуют о том, что резкие колебания уровня глюкозы вокруг среднего значения в течение ежедневного периода интермиттирующей гипергликемии могут играть важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа (СД2). Известно, что ВГ порождает окислительный стресс и потенциально способствует развитию как макро-, так и микрососудистых осложнений при диабете [4]. Эффекты значительного подъема уровня глюкозы опосредованы через усиление продукции свободных радикалов и сохраняются на протяжении нескольких дней последующей нормогликемии [5]. Представляется вероятным, что «пики» гипергликемии могут индуцировать длительные, самоподдерживающиеся процессы в сосудах: окислительный стресс и хроническое воспаление, играющие важную роль в феномене «метаболической памяти» и развитии диабетических ангиопатий [6, 7]. Следовательно, выраженность колебаний уровня глюкозы можно использовать не только как показатель эффективности терапии СД, но и как показатель риска развития СД и его осложнений.

Если рассматривать ожирение как метаболическую основу развития СД2, то возникает вопрос: как будет

вести себя ВГ при ожирении? Как говорилось выше, большинство работ по исследованию ВГ на основании НМГ посвящено пациентам с СД, однако имеются исследования по ВГ у лиц с нормальной массой тела [1] и ожирением [8]. Было определено, что при ожирении параметры ВГ не отличались от таковых у лиц с нормальной массой тела [9]. Такие результаты могут быть связаны не столько с истинным отсутствием различий при нормальной массе тела и ожирении, сколько с гетерогенностью ожирения, а именно с наличием в популяции лиц с метаболически здоровым (МЗО) и нездоровым (МНЗО) ожирением [10]. Эти два разных по топографии накопления жировой ткани типа ожирения проявляют по многим параметрам противоположные результаты. Например, жировые депо различных анатомических областей существенно различаются по метаболической, гормональной, адипокиновой, цитокиновой активности [11]. Исследований по изучению ВГ у лиц с разными типами ожирения мы в современной научно-медицинской литературе не нашли [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности вариабельности гликемии у мужчин с разной топографией распределения жировой ткани в условиях привычного рациона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск).

Время исследования. Набор материала продолжался с января 2022-го по май 2023 гг.

Изучаемые популяции.

Популяция. В исследовании участвовали 2 группы мужчин в возрасте от 25 до 65 лет, группа 1 — мужчины с ожирением, группа 2 — мужчины без ожирения.

Критерии включения: 1) первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы, 2) мужской пол, 3) возраст от 25 до 65 лет, 4) готовность воздерживаться от употребления алкоголя в период участия в исследовании, 5) соблюдать привычный рацион и режим питания, 6) для лиц без ожирения индекс массы тела (ИМТ) $<25 \text{ кг/м}^2$, для лиц с ожирением $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$.

Критерии исключения: 1) вторичное ожирение, 2) избыточная масса тела $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ и $< 30 \text{ кг/м}^2$, 3) наличие диагностированного ранее СД, 4) наличие сопутствующих эндокринологических заболеваний, 5) прием гормональных препаратов, сахароснижающих препаратов, 6) сменная работа.

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

Выборка здоровых мужчин формировалась произвольным образом из числа сотрудников ФИЦ ФМТ. Выборка мужчин с ожирением представлена пациентами, которые приходили на консультативный прием к врачу эндокринологу с проблемой ожирения.

Дизайн исследования: одноцентровое интервенционное одномоментное (поперечное) исследование на одной популяции.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

У всех участников исследования после подписания информированного согласия проводили сбор анамнеза, клинический осмотр эндокринолога, измерение антропометрических показателей. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения проводили 2-дневную процедуру НМГ [13].

Методы

Исследуемым мужчинам проводили антропометрическое обследование с измерением массы тела (кг), роста (м), окружности талии (см) и бедер (см). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (кг) к росту (м^2). По критериям ВОЗ ожирению соответствует $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, нормальной массе тела (НМТ) — менее 25 кг/м^2 . Тип ожирения оценивали по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). При $\text{ОТ/ОБ} < 0,95$ мужчин относили к группе с подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), при $\text{ОТ/ОБ} \geq 0,95$ — к группе с абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ) [14]. В группу (сравнения) вошли 10 мужчин с НМТ.

НМГ проводили с помощью системы для мониторинга iPro2 и программного обеспечения CareLink® iPro (Medtronic, США). Длительность НМГ составляла 2 дня, в которые режим питания, физических нагрузок и трудовой деятельности не отличался от привычного. Исследуемым предоставляли инструкции по правилам калибровки и другим аспектам процедуры мониторинга. Калибровка осуществлялась глюкометрами OneTouch® Verio®Pro+ и тест-полосками к этим глюкометрам. На основании данных НМГ проводили расчет следующих параметров: средний уровень глюкозы, стандартное отклонение (Standard Deviation, SD), коэффициент вариабельности (Coefficient of Variation, CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions, MAG), 2-часовой индекс длительного повышения гликемии (Continuous Overlapping Net Glycemic Action, CONGA), индекс лабильности (Lability Index, LI), J-индекс, скорость изменений уровня глюкозы (Mean Absolute Glucose rate of change, MAG), M-value, индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index,

HBGI), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI). В данной панели индексов SD и CV отражают разброс значений уровня глюкозы, MAG оценивает амплитуду колебаний, MAG — скорость изменения уровня глюкозы, LBGI и HBGI — риск чрезмерно высокого или низкого уровня глюкозы соответственно, CONGA, J-индекс, LI и M-value являются мерой качества контроля гликемии и ВГ [14]. Расчет параметров ВГ проводили с использованием калькулятора EasyGV v. 9.0, предложенного N. Hill и соавт. [1, 15]. Все показатели рассчитывали для суточных записей, дневных (06:00–23:59) и ночных (00:00–05:59) часов.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы STATISTICA 10,0 (StatSoftInc, 2011, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, внутригрупповые различия оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$). При описании количественных признаков использовали величины медианы, 25-го и 75-го процентилей.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (заключение № 23/1 от 09.12.2021). С пациентами проводили беседу, объясняющую цель и задачи исследования; от них было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число участников исследования составило 43 мужчины, из них 10 мужчин с НМТ и 33 мужчины с ожирением. Сравнительный анализ возраста и основных антропометрических показателей, характеризующих выраженность ожирения, приведен в таблице 1. Показано, что у мужчин с ожирением все показатели, отражающие количество жировой ткани, существенно выше относительно мужчин, имеющих НМТ, однако показатель, характеризующий топографию жировой ткани (отношение ОТ/ОБ), у мужчин с НМТ и ожирением значимо не различался.

Анализ ряда ключевых показателей и индексов, характеризующих ВГ в течение дня и ночи, у мужчин с НМТ и ожирением не выявил статистически значимых различий между ними (табл. 2). Сравнительный анализ величин дневных и ночных показателей, характеризующих ВГ в группах, показал, что величины дневных показателей были статистически значимо выше относительно ночных показателей у мужчин как с НМТ, так и с ожирением, за исключением среднего уровня глюкозы и индекса CONGA у мужчин с НМТ (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста и основных антропометрических показателей у мужчин в группах с нормальной массой тела и ожирением Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа мужчин с нормальной массой тела, n=10	Группа мужчин с ожирением, n=33	p
Возраст, лет	35,0 [35,0–50,0]	38,0 [30,0–51,0]	0,676
Вес, кг	74,4 [73,0–76,8]	106,0 [90,0–117,3]	0,000
ИМТ, кг/м ²	24,3 [23,2–24,8]	32,1 [30,5–36,5]	0,000
ОТ, см	79,0 [78,0–87,5]	105,0 [99,5–120,0]	0,000
ОБ, см	83,0 [81,5–98,0]	114,0 [106,5–117,0]	0,000
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 [0,91–0,95]	0,94 [0,92–1,00]	0,211
Жир, %	17,2 [16,8–18,1]	27,1 [23,5–34,0]	0,000
Жир, кг	12,6 [12,2–13,9]	26,2 [22,5–36,2]	0,000

Таблица 2. Дневные и ночные значения параметров вариабельности глюкозы у мужчин в группах с нормальной массой тела и ожирением Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа мужчин с нормальной массой тела, n=10	Группа мужчин с ожирением, n=33	p
Дневные показатели ВГ			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,47 [5,47–5,98]	5,89 [5,33–6,55]	0,514
SD, ммоль/л	0,46 [0,46–0,83]	0,64 [0,45–1,08]	0,534
CV, %	9,05 [8,26–11,67]	10,60 [7,93–13,96]	0,587
MAGE, ммоль/л	1,35 [1,05–1,46]	1,50 [0,90–2,85]	0,537
CONGA, ммоль/л	5,10 [5,10–5,32]	5,40 [4,95–5,96]	0,574
LI, (ммоль/л) 2/ч	0,33 [0,33–1,28]	0,55 [0,26–1,57]	0,773
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,41 [11,41–15,22]	14,12 [11,11–19,10]	0,595
LBGI, у.е.	1,02 [0,83–1,02]	1,14 [0,26–1,50]	0,595
HBGI, у.е.	0,07 [0,07–1,12]	0,41 [0,09–1,36]	0,457
M-VALUE, у.е.	1,14 [1,04–1,14]	1,43 [0,54–1,74]	0,704
MAG, ммоль/л/ч	0,80 [0,80–1,27]	0,93 [0,64–1,27]	0,988
Ночные показатели ВГ			
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,61 [5,61–5,70]	5,58 [4,98–6,19]***	0,891
SD, ммоль/л	0,32 [0,32–0,32]**	0,32 [0,19–0,51]***	0,773
CV, %	6,16 [4,12–6,99]**	5,4 [3,12–7,72]***	0,312
MAGE	0,73 [0,67–0,94]**	5,20 [4,84–5,74]***	0,682
CONGA, ммоль/л	5,26 [5,26–5,26]	0,65 [0,45–1,10]*	0,188
LI, (ммоль/л) 2/ч	0,22 [0,22–0,22]**	0,18 [0,08–0,46]**	0,404
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,40 [9,41–11,67]**	11,64 [8,78–14,49]***	0,940
LBGI, у.е.	0,61 [0,61–0,82]*	0,94 [0,26–2,22]*	0,268
HBGI, у.е.	0,02 [0,02–0,09]**	0,02 [0,00–0,60]***	0,704
M-VALUE, у.е.	0,68 [0,68–0,76]*	1,23 [0,49–2,83]*	0,062
MAG, ммоль/л/ч	0,67 [0,67–0,67]**	0,56 [0,36–0,96]***	0,773

Примечание. * — p<0,05; ** — p<0,005; *** — p<0,001, уровень статистически значимых различий между дневными и ночными показателями.

Таблица 3. Сравнительная характеристика возраста и основных антропометрических показателей у мужчин в группах с нормальной массой тела и разными типами распределения жира при ожирении Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа мужчин с нормальной массой тела, n=10	Группа мужчин с ожирением и АТРЖ, n=16	Группа мужчин с ожирением и ПТРЖ, n=17	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Возраст, лет	35,0 [35,0–50,0]	40,4 [37,5–53,0]	36,0 [30,0–51,0]	0,135	0,509	0,293
Вес, кг	74,4 [73,0–76,8]	112,0 [88,0–123,0]	106,5 [91,0–112,0]	0,000	0,000	0,387
ИМТ, кг/м ²	24,3 [23,2–24,8]	35,4 [30,7–37,9]	31,2 [30,2–32,5]	0,000	0,000	0,167
ОТ, см	79,0 [78,0–87,5]	118,5 [100,5–122,0]	99,0 [97,0–105,5]	0,000	0,000	0,006
ОБ, см	83,0 [81,5–98,0]	115,0 [102,0–118,5]	114,0 [106,0–116,0]	0,000	0,000	0,801
ОТ/ОБ, у.е.	0,95 [0,91–0,95]	1,01 [0,98–1,04]	0,92 [0,89–0,93]	0,000	0,071	0,000
Жир, %	17,2 [16,8–18,1]	33,5 [26,0–39,6]	27,1 [22,0–30,9]	0,000	0,000	0,061
Жир, кг	12,6 [12,2–13,9]	35,2 [26,1–51,5]	26,7 [21,8–31,7]	0,000	0,000	0,059

Примечание. АТРЖ — абдоминальный тип распределения жира, ПТРЖ — подкожный тип распределения жира.

Таблица 4. Дневные и ночные значения параметров вариабельности глюкозы у мужчин в группах с нормальной массой тела и разными типами распределения жира при ожирении Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа мужчин с нормальной массой тела, n=10	Группа мужчин с ожирением и АТРЖ, n=16	Группа мужчин с ожирением и ПТРЖ, n=17	p		
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
Дневные показатели ВГ						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,47 [5,47–5,98]	6,50 [5,65–6,74]	5,62 [5,27–5,96]	0,096	0,598	0,034
SD, ммоль/л	0,46 [0,46–0,83]	0,88 [0,54–1,12]	0,50 [0,41–0,93]	0,119	0,637	0,050
CV, %	9,05 [8,26–11,67]	13,11 [9,27–16,54]	9,29 [6,72–11,37]	0,015	0,452	0,001
MAGE, ммоль/л	1,35 [1,05–1,46]	1,77 [0,90–3,25]	1,30 [0,93–2,04]	0,162	0,802	0,313
CONGA, ммоль/л	5,10 [5,10–5,32]	5,67 [5,20–6,10]	5,09 [4,85–5,65]	0,077	0,421	0,050
LI, (ммоль/л) 2/ч	0,33 [0,33–1,28]	0,69 [0,31–1,94]	0,39 [0,22–0,99]	0,444	0,802	0,161
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,41 [11,41–15,22]	18,15 [11,78–19,47]	12,66 [10,85–15,95]	0,215	0,760	0,031
LBGI, у.е.	1,02 [0,83–1,02]	0,37 [0,17–1,51]	1,35 [0,66–1,50]	0,654	0,141	0,173
HBGI, у.е.	0,07 [0,07–1,12]	1,06 [0,09–1,46]	0,35 [0,09–0,97]	0,384	0,677	0,213
M-VALUE, у.е.	1,14 [1,04–1,14]	0,89 [0,40–1,89]	1,53 [0,93–1,74]	0,895	0,389	0,621
MAG, ммоль/л/ч	0,80 [0,80–1,27]	1,06 [0,71–1,69]	0,85 [0,56–1,05]	0,853	0,802	0,149
Ночные показатели ВГ						
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	5,61 [5,61–5,70]	5,99 [5,68–6,42]#	5,17 [4,97–5,58]**	0,037	0,014	0,011
SD, ммоль/л	0,32 [0,32–0,32]**	0,38 [0,24–0,62]**	0,28 [0,17–0,34]**	0,414	0,157	0,086
CV, %	6,16 [4,12–6,99]**	5,87 [3,69–8,36]**	4,34 [3,05–6,13]**	0,854	0,034	0,096
MAGE, ммоль/л	0,73 [0,67–0,94]**	0,81 [0,54–1,20]**	0,49 [0,40–0,76]**	0,853	0,048	0,038
CONGA, ммоль/л	5,26 [5,26–5,26]	5,58 [5,23–6,10]	4,88 [4,80–5,20]*	0,108	0,014	0,008
LI, (ммоль/л) 2/ч	0,22 [0,22–0,22]**	0,24 [0,14–0,57]*	0,10 [0,07–0,25]#	0,979	0,114	0,093
J-индекс, (ммоль/л) ²	11,41 [9,41–11,67]**	13,31 [11,22–15,79]**	9,83 [8,70–11,74]**	0,163	0,102	0,034
LBGI, у.е.	0,61 [0,61–0,82]*	0,40 [0,17–0,83]	1,64 [0,96–2,66]**	0,197	0,001	0,007
HBGI, у.е.	0,02 [0,02–0,09]**	0,20 [0,01–0,85]*	0,01 [0,00–0,02]**	0,236	0,049	0,048
M-VALUE, у.е.	0,68 [0,68–0,76]*	0,71 [0,29–1,97]	1,92 [1,10–3,22]**	0,937	0,000	0,050
MAG, ммоль/л/ч	0,67 [0,67–0,67]**	0,69 [0,42–1,17]**	0,40 [0,36–0,78]**	0,617	0,279	0,220

Примечание. АТРЖ — абдоминальный тип распределения жира, ПТРЖ — подкожный тип распределения жира; # — $p < 0,08$; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$, уровень статистически значимых различий между дневными и ночными показателями.

Для выявления особенностей ВГ, ассоциированных с типом распределения жира у мужчин с ожирением, их разделили на группы с подкожным и абдоминальным типами распределения жира. Группу 1 ($n=17$) составили мужчины с подкожным типом распределения жира (ПТРЖ), группу 2 ($n=16$) — мужчины с абдоминальным типом распределения жира (АТРЖ).

Разделение мужчин с ожирением на подгруппы с АТРЖ и ПТРЖ позволило выявить существенные различия как по ряду антропометрических показателей (табл. 3), так и по особенностям показателей ВГ (табл. 4).

Показано, что, хотя мужчины с АТРЖ и ПТРЖ статистически значимо не различались по массе тела и ИМТ, мужчины с АТРЖ имели более высокие показатели относительного и абсолютного количества жировой ткани в организме. Наиболее выражено это увеличение проявилось накоплением жировой ткани в абдоминальной области, о чем свидетельствовали величины показателя ОТ, а также отношения ОТ/ОБ (табл. 3).

Анализ показателей и индексов, характеризующих ВГ у лиц с разными типами распределения жира в течение дня и ночи, представлен в таблице 4. Показано, что в течение дня мужчины с АТРЖ имели статистически значимо более высокий средний уровень глюкозы, стандартное отклонение уровня гликемии и коэффициент вариации, отражающий процент от среднего значения гликемии. Также статистически значимые различия были найдены относительно индекса CONGA, характеризующего величину дисперсии (SD). Были выявлены различия J-индекса, который был выше у мужчин с АТРЖ. Считается, что данный индекс свидетельствует о гликемическом контроле и в норме находится в диапазоне 10–30, превышение же данного индекса более 30 свидетельствует о плохом контроле, а свыше 40 — о его потере. Относительно индексов LBG1 и HBG1, отражающих риски развития гипогликемии и гипергликемии соответственно, показано, что величина индекса LBG1 была более высокой у мужчин с ПТРЖ, в то время как величина индекса HBG1 — у мужчин с АТРЖ. По другим индексам LI и MAG, которые преимущественно используются для характеристики гликемии у лиц, получающих инсулин, статистически значимых различий не было выявлено, и они находились в пределах референсных значений.

Ночные показатели, характеризующие ВГ, также выявили межгрупповые статистически значимые различия, а именно средний уровень глюкозы, индекс CONGA, J-индекс, M-Value, показатели SD, CV, LI различались на уровне тенденции, при этом различия индексов LBG1 и HBG1, характеризующих риски развития гипо- и гипергликемии, достигли статистической значимости, показав, что мужчины с ПТРЖ имеют склонность к развитию гипогликемических состояний, а мужчины с АТРЖ — гипергликемических. Более того, в ночное время была отмечена статистически значимая разница анализируемых показателей и индексов между группами мужчин с ПТРЖ и мужчин, имеющих НМТ. Мужчины с ПТРЖ имели статистически значимо более низкие величины следующих показателей: среднего уровня глюкозы, CV, CONGA, M-Value, а также индекса HBG1, в то время как индекс LBG1 у них был существенно выше.

Сравнительный анализ величин дневных и ночных показателей, характеризующих ВГ, показал, что величи-

ны дневных показателей были статистически значимо выше относительно ночных показателей у мужчин как с НМТ, так и с ожирением. При этом средние уровни глюкозы у мужчин с НМТ в дневное и ночное время не различались между собой, у мужчин с АТРЖ в ночное время снижение уровня глюкозы отмечено на уровне тенденции ($p=0,08$), а у мужчин с ПТРЖ оно оказалось статистически значимым ($p=0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Проблема гетерогенности ожирения начинается с разработки критериев отнесения ожирения к МЗО или МНЗО [16]. Использование для мужчин граничного значения, предложенного ВОЗ для выявления метаболического синдрома, а Российским кардиологическим обществом — для выявления МНЗО, а именно ОТ/ОБ $>0,9$ у.е., является крайне жестким условием, и более 95% мужчин с ожирением будут отнесены к МНЗО, что практически сводит на нет использование данного показателя, изначально направленного на выделение метаболических фенотипов, ассоциированных с гетерогенностью жировой ткани. Ранее мы показали, что для решения этой задачи наиболее информативным граничным для мужчин является показатель ОТ/ОБ — 0,95 у.е., а для женщин ОТ/ОБ — 0,85 у.е. [14]. При адекватных граничных критериях отношения ОТ/ОБ гетерогенность жировой ткани начинает явно проявляться.

Относительно изучения особенностей суточных ритмов углеводного обмена с использованием теста толерантности к глюкозе у женщин с разными типами ожирения было показано, что у женщин с гиноидным ожирением (подкожный тип распределения жира) прием глюкозы сопровождался относительной гиперинсулинемией и последующей постпрандиальной гипогликемией, а у женщин с андройдным ожирением (абдоминальный тип распределения жира) была выявлена абсолютная гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью вне зависимости от времени суток [17].

В другом исследовании регуляции углеводно-жирового обмена показано, что у женщин с андройдным ожирением уже на начальных этапах накопления висцеральных жировых депо начинается перестройка метаболизма на липидный тип обмена, т.е. СЖК становятся предпочтительным субстратом окисления, тем самым вытесняя глюкозу из энергообмена. Ответная реакция со стороны гормональной регуляции при такой перестройке характеризуется повышением уровня инсулина. Усиление активности ГГНС и, как следствие, увеличение при этом уровня кортизола, еще более способствуют развитию инсулинорезистентности. Реакция на пищевую депривацию при таком типе ожирения проявляется сочетанным снижением уровней как инсулина, так и кортизола в крови, что свидетельствует о тесной связи этих гормонов в формировании абдоминального типа распределения жира. В то же время у женщин с гиноидным ожирением реакция на пищевую депривацию проявляется увеличением уровня кортизола в крови и стрессорной активацией процессов глюконеогенеза, направленного на поддержание необходимого уровня глюкозы — ведущего субстрата окисления при данном типе ожирения [18].

Результаты настоящего исследования показали, что при сравнении показателей и индексов, характеризующих ВГ у мужчин с НМТ и ожирением без подразделения их на группы с ПТРЖ и АТРЖ, отсутствовали статистически значимые различия. Данные результаты совпадают с работой [9], в которой авторы тоже не нашли различий ВГ между мужчинами и женщинами с НМТ и лицами, имеющими абдоминальное ожирение. При этом инсулин натощак и HOMA-IR были значительно выше у лиц с ожирением. Более того, исследователи указывают: их удивило, что стандартное отклонение уровня глюкозы в крови, хотя и не было статистически значимым, было выше у участников без ожирения. В другой работе средний уровень глюкозы, SD и MAGE были статистически значимо более высокими у мужчин с абдоминальным ожирением относительно мужчин с НМТ [3].

После разделения мужчин на группы с абдоминальным и подкожным типами распределения жира были выявлены значимые различия части исследуемых показателей не только между этими группами, но и по сравнению с мужчинами, имеющими НМТ. Обращает внимание, что мужчины с АТРЖ относительно мужчин с ПТРЖ имели более высокий уровень глюкозы и показатели характеризующие ВГ (SD, CV%, LI, CONGA другие индексы) как в дневные, так и особенно в ночные часы, а относительно мужчин с НМТ отмечено лишь повышение CV% в дневные часы и среднего уровня глюкозы ночью. Интересной является разнонаправленность индексов LBGI и HBGI, отражающих риски развития гипо- и гипергликемических состояний. Если риск развития гипогликемии в большей степени имеют мужчины с ПТРЖ, то риск гипергликемии — мужчины с АТРЖ.

Клиническая значимость результатов

Показано, что для выявления особенностей патогенеза нарушений углеводного обмена пациентов с ожирением необходимо разделять на группы с разными фенотипами ожирения с использованием отношения ОТ/ОБ и его граничным значением для мужчин — 0,95 у.е., в ином случае может наблюдаться нивелирование различий показателей при сравнении с лицами без ожирения.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является малый объем выборки, включение в исследование только лиц мужско-

го пола. В исследовании не принимали во внимание возможность наличия в группах обследованных пациентов лиц с саркопеническим ожирением, однако, судя по данным научно-медицинской литературы [19], вероятность этого достаточно низка, поскольку саркопеническое ожирение развивается преимущественно в пожилом и старческом возрастах, а в проведенном исследовании количество мужчин старше 55 лет составило всего 3 человека, а медиана возраста в группах мужчин с ожирением 38,0 [30,0–51,0] лет.

Направления дальнейших исследований

С учетом полученных результатов дальнейшие исследования планируются в направлении оценки вариабельности гликемии у пациентов с ожирением с использованием различных пищевых нагрузочных тестов для определения патогенетических подходов к индивидуализированной диетотерапии с учетом гетерогенности распределения жировой ткани в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка вариабельности гликемии у мужчин с ожирением позволяет говорить, что наличие абдоминального или подкожного типов распределения жировой ткани ассоциировано с конкретными особенностями регуляции углеводного обмена и определяет разный уровень риска развития СД2 при ПТРЖ и АТРЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания учреждения.

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

Участие авторов. Сорокин М.Ю. — сбор материала, обработка материала; Пинхасов Б.Б. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста; Лутов Ю.В. — сбор материала, обработка материала; Селятицкая В.Г. — разработка концепции исследования, критическая интерпретация результатов, написание текста, одобрение финальной версии рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Семенова Ю.Ф., Климонтов В.В. Референсные значения суточных, дневных и ночных показателей вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 104–111. [Semenova YuF, Klimontov VV. Referensny'e znacheniya sutochny'kh, dnevny'kh i nochny'kh pokazatelej variabel'nosti glikemii u licz s normal'noj tolerantnost'yu k glyukoze. *Sakharny'j diabet*. 2022;25(2):104–111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12793>
2. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the “Gordian Knot”? *Diabetes Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225>
3. Ma CM, Yin FZ, Wang R, et al. Glycemic variability in abdominally obese men with normal glucose tolerance as assessed by continuous glucose monitoring system. *Obesity*. 2011. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.5>
4. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №10. — С. 80–87. [Klimontov VV. Vliyaniye variabel'nosti glikemii na risk razvitiya serdechno-sosudisty'kh oslozhnenij pri sakharnom diabete. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80–87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10152>
5. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Pocai A, Jones PL, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *Journal of Experimental Medicine*. 2008;205(10):2409–2417. doi: <http://www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20081188>

6. Ceriello PA. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocrine Practice*. 2006;12(s1):60-62. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.12.S1.60>
7. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2007. — Т. 53. — №2. — С. 34-40. [Bondar' IA, Klimontov VV. Immune inflammatory mechanisms in the development of diabetic nephropathy. *Problemy endokrinologii*. 2007;53(2):34-40.]
8. Hegedus E, Hegedus, Salvy SJ, Wee CP, Naguib M, et al. Use of continuous glucose monitoring in obesity research: A scoping review. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15(5): 431-438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.08.006>
9. Cooper DJ, Zarabi S, Farrand B, Becker A, Roslin M. Continuous glucose monitoring reveals similar glycemic variability in individuals with obesity despite increased HOMA-IR. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:1070187. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1070187>
10. Мустафина С. В., Винтер Д.А., Щербаклова Л.В., Малютин С.К., Рагино Ю.И., Рымар О.Д. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — №1. — С. 76-84. [Mustafina SV, Vinter DA, Shherbakova LV, Malyutina SK, Ragino Yul, Ry' mar OD. Polovozrastny'e osobennosti rasprostranennosti metabolicheskii zdorovogo fenotipa ozhireniya. *Byulleten' sibirskoy medicziny*. 2020;19(1):76-84. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-76-84>
11. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 282-301. [Romanczova TI. Zhirovaya tkan': czveta, deпо i funkczii. *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(3):282-301. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12748>
12. Hegedus E, Salvy SJ, Wee CP, Naguib M, Raymond JK, et al. Use of continuous glucose monitoring in obesity research: A scoping review. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021;15(5):431-438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.08.006>
13. Freckmann G, Eichenlaub M, Waldenmaier D, et al. Clinical performance evaluation of continuous glucose monitoring systems: a scoping review and recommendations for reporting. *Journal of diabetes science and technology*. 2023;17(6):1506-1526. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231190941>
14. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Karapetyan AR, Astrakhantseva EL. Metabolic syndrome in men and women with upper or lower types of body fat distribution. *Health*. 2012;4(12A):1381-1389. doi: <https://doi.org/10.4236/health.2012.412A200>
15. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):921-928. doi: <https://doi.org/10.1089/Dia.2010.0247>
16. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. 2017. Ссылка активна на 15.10.23. [Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabozevanij. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. 2017. Accessed December 15, 2022. (In Russ.)]. https://library.mededtech.ru/rest/documents/Ozhirenie_klin_rek_proekt/
17. Pinkhasov BB, Selyatinskaya VG, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Circadian Rhythms of Carbohydrate Metabolism in Women with Different Types of Obesity. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(3):323-326. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3406-2>
18. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Deev DA, Kuzminova OI, Astrakhantseva EL. Hormonal regulation of carbohydrate and fat metabolism in women with different obesity types in the food deprivation test. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2019;15(3):355-359. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.355>
19. Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clinical nutrition*. 2021;40(6):4422-4429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.005>

Рукопись получена: 04.12.2023. Одобрена к публикации: 06.03.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сорокин Максим Юрьевич [Maxim Yu. Sorokin]**; Россия, 630117, Новосибирск, улица Тимакова, д. 2 [address: 2 Timakova street, 630117 Novosibirsk, Russia]; SPIN-код: 2353-2749; e-mail: biokvant@bk.ru

Пинхасов Борис Борисович, д.м.н. [Boris B. Pinkhasov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-425X>; SPIN-код: 4848-4370; e-mail: pin71nsk@mail.ru

Лутов Юрий Владимирович, д.м.н. [Yuriy V. Lutov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5297-2472>; SPIN-код: 3932-8864; e-mail: yvl1308@mail.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., профессор [Vera G. Selyatitskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>; SPIN-код: 9992-0023; e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сорокин М.Ю., Пинхасов Б.Б., Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г. Особенности вариабельности гликемии у мужчин с разными типами ожирения // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 32-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13416>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sorokin MY, Pinkhasov BB, Lutov YV, Selyatitskaya VG. Features of glycemic variability in men with different types of obesity. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):32-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13416>

ВЛИЯНИЕ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИНГА САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Л.А. Суплотова^{1*}, О.О. Алиева¹, Л.И. Ибрагимова²

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Самоконтроль гликемии (СКГ) — основной инструмент в достижении целевых показателей углеводного обмена. Дистанционный мониторинг СКГ в России появился относительно недавно и нуждается в оценке эффективности.

ЦЕЛЬ. Оценить влияние дистанционного мониторинга СКГ на углеводный обмен и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с целью формирования новых терапевтических подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациенты с СД1 с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) от 8,0 до 12,0% были разделены на основную (n=107) и контрольную группы (n=20). Пациенты из основной группы проводили СКГ при помощи глюкометров с возможностью дистанционной передачи данных, пациенты из группы контроля продолжали традиционный СКГ. Оценивалась динамика HbA_{1c}, расчетные показатели времени нахождения в целевых диапазонах, распознавание гипогликемии (шкала GOLD, опросник Clarke), качество жизни по опроснику SF-36. Статистический анализ проводился в программе SPSS Version 26.0 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В основной группе (n=88) отмечалось статистически значимое снижение HbA_{1c} через 6 месяцев с 9,0% [8,4; 9,9] до 8,1% [7,4; 9,2] (p<0,001), при СКГ более 4 раз в сутки — до 7,3% [7,0; 7,8] (p=0,001). В группе контроля (n=20) к 6-му месяцу HbA_{1c} вырос до 10,1% [8,9; 11,2] (p=0,010). Продemonстрировано достоверное увеличение в основной группе расчетного времени в целевом диапазоне, derived Time In Range, до 69,9±13,0 (95% ДИ 65,73–74,03; p<0,001); расчетное время в диапазоне выше целевого, derived Time Above Range, достоверно снизилось до 9,5% [6,4; 15,0] (p<0,001), расчетное время в диапазоне ниже целевого, derived Time Below Range, — до 6,7% [2,8; 12,2] (p=0,044); коэффициент вариабельности, Coefficient of Variation, достиг 36,3±7,9 (95% ДИ 33,7–38,8; p<0,001). По результатам SF-36, в основной группе значимо улучшились физический и психологический компоненты качества жизни (p<0,001). Распознавание гипогликемии улучшилось в группе вмешательства (-4,5% пациентов (p=0,046) по опроснику Clarke; -8% (p=0,008) по шкале GOLD).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дистанционный мониторинг СКГ является перспективным терапевтическим подходом ввиду положительного влияния на углеводный обмен и качество жизни пациентов с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; самоконтроль гликемии; дистанционный мониторинг; глюкометр; качество жизни.

THE IMPACT OF REMOTE MONITORING OF GLYCEMIA SELF-CONTROL ON CARBOHYDRATE METABOLISM AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Lyudmila A. Suplotova^{1*}, Oksana O. Alieva¹, Liudmila I. Ibragimova²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is the main tool to achieve carbohydrate metabolism targets in patients with type 1 diabetes mellitus (DM). Remote monitoring of SMBG in Russia appeared relatively recently and needs to be evaluated for effectiveness.

AIM: To evaluate the effect of remote monitoring of SMBG on carbohydrate metabolism and quality of life in patients with type 1 DM in order to form new therapeutic approaches.

MATERIALS AND METHODS: Patients with type 1 DM with glycated hemoglobin (HbA_{1c}) from 8.0 to 12.0% were divided into the main (n=107) and control group (n=20). Patients from the main group performed SMBG using glucometers with the possibility of remote data transmission, patients from the control group continued the traditional SMBG. The dynamics of HbA_{1c}, derived time spent in the target ranges, recognition of hypoglycemia (GOLD scale, Clarke questionnaire), quality of life according to the SF-36 questionnaire were evaluated. The statistical analysis was carried out in the SPSS Version 26.0 program (IBM, USA).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: In the main group (n=88) the HbA_{1c} was statistically significant decreased after 6 months from 9.0% [8.4; 9.9] to 8.1% [7.4; 9.2] (p<0.001), with SMBG more than 4 times a day - up to 7.3% [7.0; 7.8] (p=0.001). In the control group (n=20), by the 6th month, HbA_{1c} increased to 10.1% [8.9; 11.2] (p=0.010). Derived Time In Range in the main group increased to 69.9±13.0 (95% CI 65.73–74.03; p<0.001); derived Time Above Range significantly decreased to 9.5% [6.4; 15.0] (p<0.001), derived Time Below Range — to 6.7% [2.8; 12.2] (p=0.044); Coefficient of Variation reached 36.3±7.9 (95% CI 33.7–38.8; p<0.001). According to the results of SF-36, the physical and psychological components of the quality of life in the main group significantly improved (p<0.001). Recognition of hypoglycemia improved in the intervention group (-4.5% of patients (p=0.046) according to the Clarke questionnaire; -8% (p=0.008) on the GOLD scale).

CONCLUSION: Remote monitoring of SMBG is a prospective therapeutic approach due to its positive effect on carbohydrate metabolism and quality of life in patients with type 1 DM.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; self-monitoring of blood glucose; remote monitoring; glucometer; quality of life.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Федерального регистра сахарного диабета (СД) по итогам 2022 г., несмотря на возможности современных методов контроля углеводного обмена, остается высокой доля пациентов с СД 1 типа (СД1), не достигающих индивидуальных целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Доля пациентов с HbA_{1c} выше 8,0% составляет 37,9%, из них 20,4% пациентов с HbA_{1c} выше 9,0% [1]. HbA_{1c} позволяет оценить эффективность терапии СД и напрямую ассоциирован с риском развития осложнений и долгосрочным прогнозом.

На сегодняшний день существует широкое разнообразие средств контроля гликемии, наиболее современными являются системы непрерывного мониторингирования глюкозы (НМГ). Однако на настоящий момент только 30% пациентов с СД1 используют НМГ. В то время как НМГ имеет множество явных преимуществ для людей с СД1, их использование сопряжено с рядом проблем [2, 3].

По результатам опроса пациентов с СД1, наиболее часто упоминаемой категорией сложностей в использовании НМГ была их стоимость (61%), далее следовали проблемы, связанные с неудобством и непринятием необходимости носить прибор на теле (58,6%) [4]. Распространенным источником ошибок при использовании НМГ является так называемый «артефакт сдавливания», который часто возникает во время сна. В одном исследовании, проведенном в Сан-Франциско, было отмечено, что аберрантные показания НМГ более 25 мг/дл от медианы возникали в определенных позах во время сна, которые, как считалось, сжимают локальную ткань вокруг сенсора и уменьшают приток крови [5]. Ложно низкие значения глюкозы как правило сопровождаются оповещением от сенсора НМГ, которое предупреждает об опасности. Это может разбудить и напугать пациента, а также привести к ошибочному решению о необходимости приема быстроусвояемых углеводов. Также начало работы нового датчика сопровождается периодом разогрева, и показания НМГ могут быть менее точными в первые 24 часа [6]. Большинство систем НМГ основаны на специфической электрохимической методологии измерения глюкозы в интерстициальной жидкости. Ряд эндогенных веществ, лекарственных препаратов и компоненты пищи, циркулирующие в организме человека, также могут влиять на измерения, проводимые системами НМГ, то есть сдвигать данные о «глюкозе» в ту или иную сторону [7].

Самоконтролю гликемии (СКГ) с помощью глюкометра исторически принадлежит основополагающее зна-

чение в достижении целевых показателей HbA_{1c}. СКГ имеет решающее значение для оптимизации безопасности и эффективности сложных схем инсулинотерапии. В связи с этим, согласно клиническим рекомендациям, пациентам необходимо продолжать СКГ с помощью глюкометра не реже 4 раз в сутки при использовании НМГ и не реже 2 раз в сутки при использовании флэш-мониторинга глюкозы [8]. Современные глюкометры соответствуют критериям точности ГОСТ Р ИСО 15197–2015: «95 % измеренных значений глюкозы должны находиться в пределах или ± 0,83 ммоль/л (± 15 мг/дл) среднего измеренных значений референтной методикой выполнения измерения при концентрации глюкозы <5,55 ммоль/л (<100 мг/дл) или в пределах ±15% при концентрации глюкозы >5,55 ммоль/л (>100 мг/дл)» [9].

По прогнозам, в 2024 г. число пользователей смартфонов во всем мире составит 4,88 млрд, это означает, что 60,42% населения мира владеет смартфонами [10]. Новым витком в развитии СКГ стала разработка технологии дистанционного мониторинга данных с глюкометра с использованием смартфона пациента (такие системы, как iBGStar, The Glucoonline system, mySugr, Livongo). Первый российский глюкометр с функцией удаленной передачи данных «Сателлит Online» получил регистрационное удостоверение в декабре 2022 г. [11]. Также в Российской Федерации доступны такие системы дистанционного контроля гликемии с помощью глюкометра, как мобильное приложение CONTOUR DIABETES, совместно с глюкометром Contour Plus One и мобильное приложение OneTouch Reveal совместно с глюкометрами OneTouch Verio Reflect и OneTouch Select Plus Flex. Согласно данным метаанализа, использование мобильного приложения с калькуляторами инсулина и углеводов показали очевидные преимущества улучшения HbA_{1c} у молодых пациентов с СД1. Поскольку смартфоны все чаще используются в повседневной жизни, мобильные приложения могут стать потенциальной стратегией для улучшения показателей углеводного обмена у пациентов с СД [12]. Преимуществом данного метода является его доступность широким слоям населения, в том числе в сельской местности (при наличии стабильного интернет-соединения), возможность удаленного доступа врача-эндокринолога к данным дневника СКГ в реальном времени и проведения своевременной консультации при необходимости.

Таким образом, дистанционный мониторинг СКГ является актуальным вопросом, требующим изучения. В частности, интерес представляет анализ влияния на углеводный обмен и качество жизни пациентов с СД по сравнению с традиционным СКГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние дистанционного мониторинга СКГ на углеводный обмен и качество жизни пациентов с СД1 с целью формирования новых терапевтических подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Набор участников исследования проводили с ноября 2022-го по декабрь 2023 г. в шести поликлиниках г. Тюмени: ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №5», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8», ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №3», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №12», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №17».

Изучаемые популяции

Участниками настоящего исследования были пациенты с СД1 на дистанционном мониторинге СКГ и на традиционном СКГ (группа контроля).

Критерии включения:

- 1) подписание добровольного информированного согласия;
- 2) СД1 на режиме многократных инъекций инсулина;
- 3) возраст от 18 до 70 лет;
- 4) длительность заболевания более 1 года;
- 5) HbA_{1c} от 8,0 до 12,0%;
- 6) наличие данных HbA_{1c} давностью менее 1 месяца от старта исследования.

Критерии невключения:

- 1) другие типы СД;
- 2) возраст менее 18 и более 70 лет;
- 3) длительность заболевания менее 1 года;
- 4) помповая инсулинотерапия;
- 5) отсутствие технической возможности дистанционной передачи результатов СКГ.

Критерии исключения:

- 1) отзыв информированного добровольного согласия;
- 2) неустраняемые технические проблемы, связанные с оборудованием для проведения дистанционного мониторинга СКГ или с его использованием пациентом.

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое интервенционное динамическое проспективное исследование, в котором в соответствии с общими критериями включения были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу на дистанционном мониторинге СКГ вошли 107 человек, а в группу контроля на традиционном СКГ — 20 человек с СД1. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие и находились под наблюдением в течение 6 месяцев.

Протокол исследования включал в себя два этапа, на первом из которых всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование. Пациентам основной группы ($n=107$) компанией «ЭЛТА» были предоставлены глюкометры «Сателлит Online» с поддержкой технологии дистанционной передачи данных, а пациентам группы контроля — глюкометры «Сателлит Экспресс». Участники обеих групп были в равной степени обеспечены тест-полосками в зависимости от рекомендуемой частоты СКГ в соответствии с клиническими рекомендациями [13].

Пациенты основной группы использовали мобильное приложение для синхронизации по Bluetooth данных СКГ и введения маркеров событий (прием пищи, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, инъекции инсулина). Данные из мобильного приложения поступали в личный кабинет врача-эндокринолога на vdiabete.com. Врач, в свою очередь, еженедельно анализировал данные СКГ, принимал решение о необходимости очного приема, телеконсультации и коррекции терапии. Схема передачи данных СКГ представлена на рисунке 1. Пациенты контрольной группы продолжали традиционный СКГ, посещали врача-эндокринолога 1 раз в 3 месяца согласно клиническим рекомендациям [13].

Для оценки качества жизни пациенты обеих групп заполняли валидированные опросники SF-36 Health Status Survey [14], для оценки распознавания гипогликемий (шкала GOLD [15], опросник Clarke [16]) на старте исследования и через 6 месяцев.

На втором этапе исследования проводилась оценка динамики качества контроля углеводного обмена: HbA_{1c} ; расчетного времени в целевом диапазоне, derived Time In Range (dTIR): 3,9–10 ммоль/л; расчетного времени в диапазоне выше целевого, derived Time Above Range

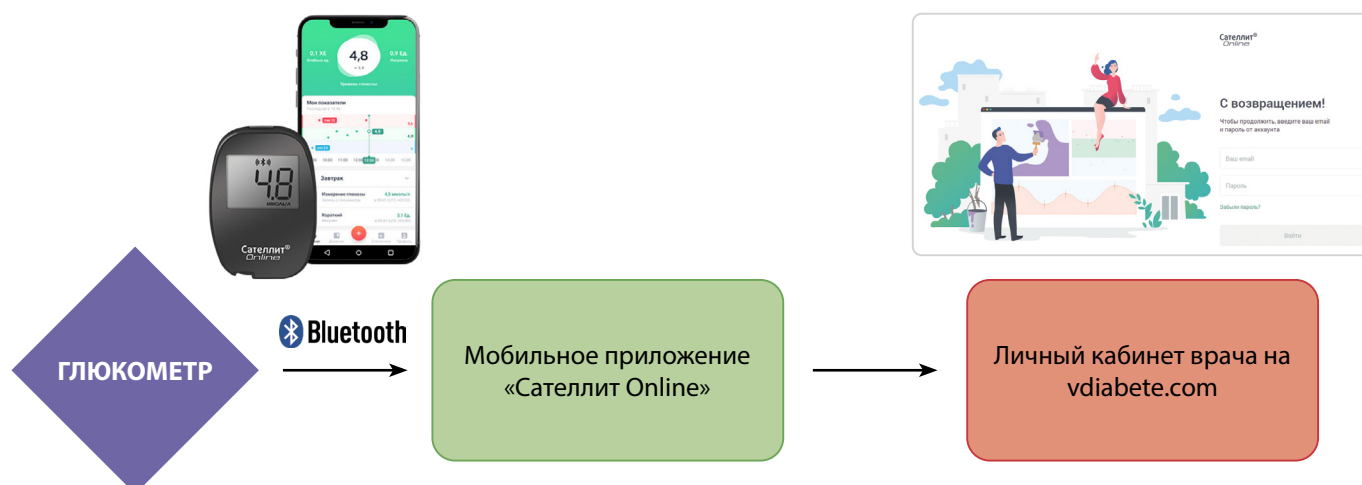


Рисунок 1. Схема передачи данных СКГ от пациента врачу-эндокринологу.

(dTAR): более 10 ммоль/л; расчетного времени в диапазоне ниже целевого, derived Time Below Range (dTBR): менее 3,9 ммоль/л. Для анализа вариабельности гликемии рассчитывали коэффициент вариабельности, Coefficient of Variation (CV).

Методы

Определение уровня HbA_{1c} выполнялось в центральной клинико-диагностической лаборатории на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени, основывалось на методе определения (метод рефрактометрии на автоматическом анализаторе NicoCard Reader, Axis-Shield (Швеция)), сертифицированном в соответствии с Национальной программой стандартизации (National Glycohemoglobin Standardization Program — NGSP).

СКГ пациенты основной группы проводили при использовании индивидуального глюкометра «Сателлит Online», соответствующего ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности. Пациентам было рекомендовано проведение СКГ 6 раз и более в сутки (натощак, постпрандиально, ситуационно). Ежедневно в рабочее время врач-эндокринолог и его медицинская сестра заходили в личный кабинет на vdiabete.com, просматривали аккаунты пациентов на наличие актуальных данных СКГ, оценивали наличие критических значений, время в целевых диапазонах гликемии, данные дневника самоконтроля. Врач принимал решение о необходимости проведения телеконсультации или очного приема, коррекции медикаментозной терапии. В случае достижения целевых показателей гликемии пациент посещал врача-эндокринолога 1 раз в 3 месяца. При отсутствии актуальных данных СКГ и невозможности решения проблемы по телефону или посредством телеконсультации пациента приглашали на очный прием врача или к техническому специалисту поликлиники (при наличии), а также передавали данные пациента в службу поддержки компании «ЭЛТА».

Для расчета показателей времени нахождения в диапазонах гликемии, на основании данных СКГ (dTIR, dTAR, dTBR) использовалась программа Microsoft Excel 2016 с внесением следующих формул: $dTAR = \text{количество измерений глюкозы капиллярной крови более } 10,0 \text{ ммоль/л} / \text{количество общих измерений глюкозы капиллярной крови} * 100\%$; $dTBR = \text{количество измерений глюкозы капиллярной крови менее } 3,9 \text{ ммоль/л} / \text{количество общих измерений глюкозы капиллярной крови} * 100\%$; $dTIR = 100 - \%dTAR - \%dTBR$. Коэффициент вариации (CV) рассчитывался при использовании формулы: $CV = SD / \text{средняя гликемия} * 100\%$.

Заполняемый пациентами неспецифический опросник по качеству жизни «SF-36 Health Status Survey» состоит из 36 пунктов, которые сформированы в восемь шкал, они в свою очередь формируют два показателя: душевное и физическое благополучие (психологический и физический компонент здоровья). Результаты представляются в виде оценок в баллах (от 0 до 100), более высокая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни [13]. Опросник Clarke — анкета из 8 вопросов о перенесенных эпизодах гипогликемии, пороге их распознавания и симптомах [16]. Шкала GOLD представляет собой визуальную аналоговую шкалу, на которой пациент отве-

чает на вопрос: «Всегда ли Вы чувствуете начало гипогликемии?» — варианты ответов варьируют от «1 — всегда чувствую» до «7 — никогда не чувствую» [15]. 4 и более баллов по опроснику Clarke и шкале GOLD расценивались как нарушение распознавания гипогликемии.

Статистический анализ

Анализ данных проводился в программах SPSS Version 26.0 (IBM, США), Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США), StatTech v. 4.6.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России от 28 ноября 2022 г. (выписка из протокола №110).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основную группу было включено 107 человек с СД1, однако в процессе исследования 3 из них были исключены в связи с переходом на помповую инсулинотерапию, 12 — в связи с отзывом добровольного информированного согласия, 4 перестали выходить на связь. Таким образом, во всех процедурах, предусмотренных протоколом, приняли участие 88 человек, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения. Характеристика пациентов представлена в таблице 1, статистически значимых различий между параметрами основной и контрольной групп не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, в исследование вошли относительно молодые пациенты, преимущественно женщины, с длительностью СД1 более 10 лет; часть исследуемых имела избыточный вес. Исходный HbA_{1c} был выше 9,0%.

За 6 месяцев исследования для пациентов основной группы было проведено 3 очных визита и в среднем $4,4 \pm 2,3$ телеконсультации в квартал (в формате телефонных звонков или чатов), а для пациентов контрольной группы — 3 очных визита.

Таблица 1. Общие характеристики групп, вошедших в исследование

Параметры	Группа наблюдения		p
	Основная группа (n=88)	Группа контроля (n=20)	
Возраст (лет), M±SD (95% ДИ)	35,9±11,9 (33,4–38,4)	38,5±13,9 (32,0–44,9)	0,403
Пол:			
мужчины, n (%)	55 (62,5%)	10 (50,0%)	0,303
женщины, n (%)	33 (37,5%)	10 (50,0%)	
Длительность СД (лет), Me [Q1; Q3]	13,0 [7,8; 21,2]	15,0 [11,0; 27,0]	0,164
Индекс массы тела (кг/м ²), Me [Q1; Q3]	23,4 [21,9; 26,7]	26,0 [24,6; 26,7]	0,140
Исходный HbA _{1c} (%), Me [Q1; Q3]	9,0 [8,4; 9,9]	9,6 [8,9; 10,2]	0,101

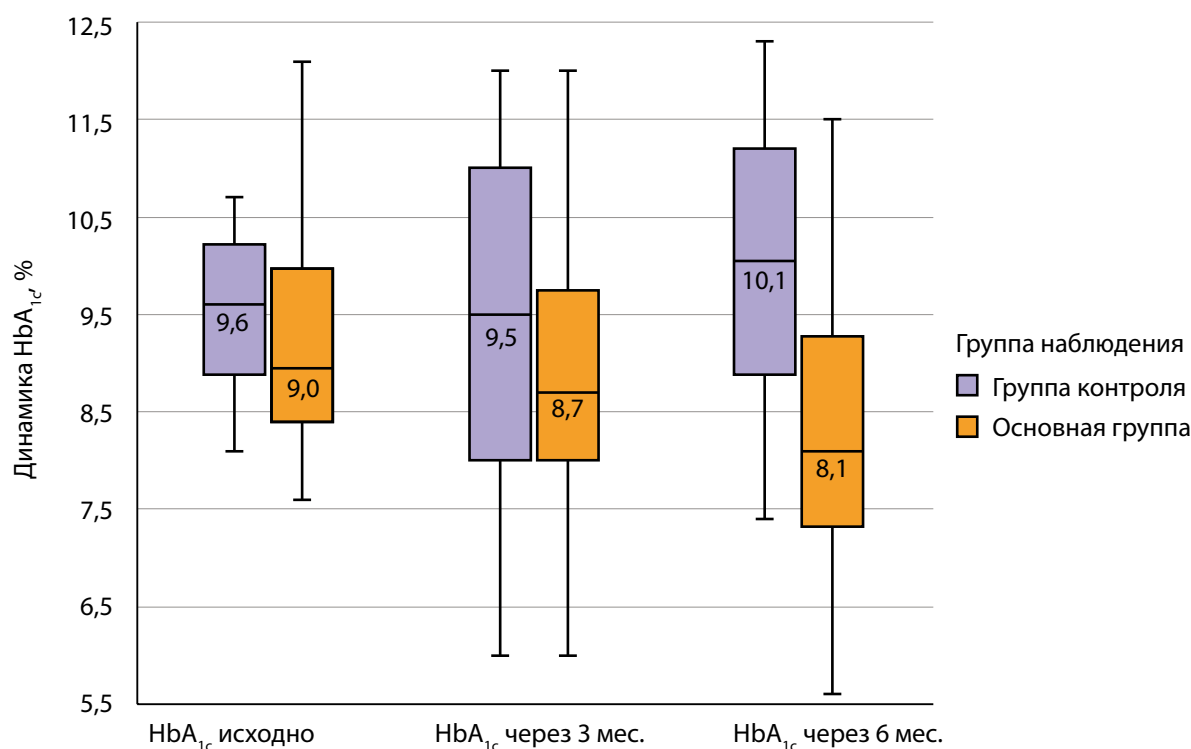
Гликемический контроль

Динамика HbA_{1c} в зависимости от группы наблюдения представлена на рисунке 2. Доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,5% через 6 месяцев в основной группе, составила 29,5% (n=26), а в группе контроля — 5,0% (n=1) (p=0,022), HbA_{1c} менее 7,0% достигли лишь 12,5% (n=11) (p=0,211) из группы вмешательства.

В связи с несоблюдением частью участников основной группы рекомендуемой частоты СКГ в ходе исследования было принято решение разделить пациентов на группы по количеству измерений в сутки: 1) 1–2 раза в сутки (26,1%, n=23); 2) 2–4 раза в сутки (28,4%, n=25);

3) более 4 раз в сутки (45,5%, n=40). Важно отметить статистически значимые различия (p=0,042) в частоте СКГ по половому признаку: среди лиц женского пола СКГ более 4 раз в сутки проводили 54,5% (n=30), среди мужского пола — лишь 30,3% (n=10) пациентов. Было выявлено значительное статистически значимое снижение HbA_{1c} на 1,4% (p<0,001) к концу исследования в третьей группе в сравнении с первой и второй группами. Результаты представлены на рисунке 3.

В связи с тем, что согласно исследованиям наблюдается соответствие результатов времени нахождения в целевых диапазонах и вариабельности гликемии,

Рисунок 2. Анализ динамики HbA_{1c} в зависимости от группы наблюдения, Me [Q1; Q3], %.

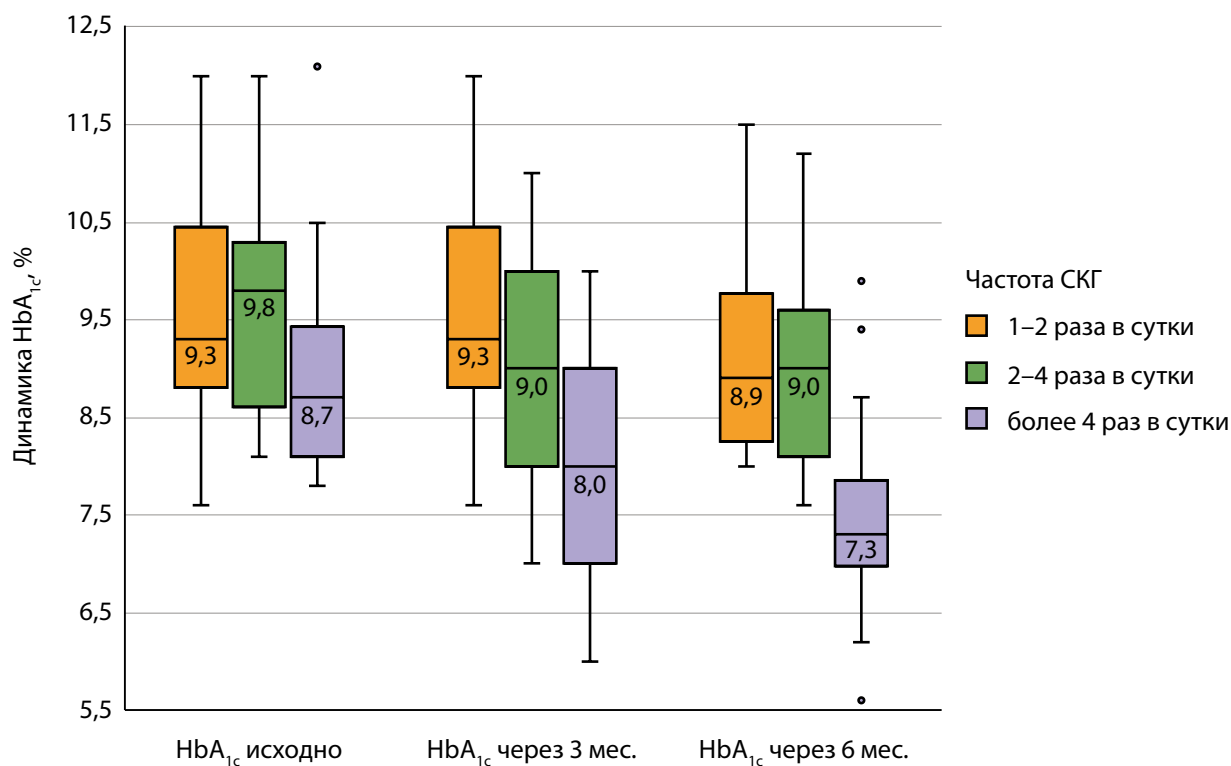


Рисунок 3. Динамика уровня HbA_{1c} основной группы в зависимости от частоты СКГ, Ме [Q1; Q3], %.

Таблица 2. Сравнительная характеристика динамики показателей контроля углеводного обмена по данным дистанционного мониторинга СКГ

Показатели	Этапы наблюдения		p
	Исходно (n=40)	Через 6 месяцев (n=40)	
dTIR, M±SD (95% ДИ)	52,70±18,38 (46,82–58,58)	69,88±12,99 (65,73–74,03)	<0,001*
dTAR, Me [Q1; Q3]	37,0 [23,8; 45,0]	9,5 [6,4; 15,0]	<0,001*
dTBR, Me [Q1; Q3]	9,1 [5,0; 14,2]	6,7 [2,8; 12,2]	0,033
CV, M±SD (95% ДИ)	43,7±8,4 (41,1–46,4)	36,3±7,9 (33,7–38,8)	<0,001*

*Значимость различий между группами (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

полученных на основании НМГ и СКГ более 4 раз в сутки [17], в данной группе пациентов (n=40) нами был проведен анализ динамики расчетных показателей времени нахождения в целевых диапазонах и вариабельности гликемии за 6 месяцев (табл. 2).

Качество жизни

Результаты анализа анкет по качеству жизни SF-36 представлены в таблице 3. Статистически значимых различий исходных параметров между группами не выявлено ($p > 0,05$). Через 6 месяцев в основной группе отмечалось статистически значимое улучшение физического и психологического компонентов качества жизни, в част-

ности за счет параметров общего состояния здоровья (GH), жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), ролевого эмоционального функционирования (RE) и психического здоровья (MH). В группе контроля не удалось выявить статистически значимых изменений ($p > 0,05$).

Анализ нарушения распознавания гипогликемии по результатам опросника Clarke и шкалы GOLD представлен в таблице 4. В основной группе выявлено статистически значимое уменьшение количества пациентов с нарушением распознавания гипогликемии, в группе контроля достоверных изменений не выявлено.

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики параметров качества жизни по опроснику SF-36, Ме [Q1; Q3]

Параметры качества жизни	Этапы наблюдения				p
	Исходно		Через 6 месяцев		
	Основная группа	Группа контроля	Основная группа	Группа контроля	
Физический компонент здоровья					
Физическое функционирование, PF	95,0 [75,0; 100,0]	87,5 [67,5; 95,0]	95,0 [80,0; 100,0]	78,0 [62,8; 86,2]	P ₁ =0,179 P ₂ =0,364
p	0,226		0,007*		
Ролевое физическое функционирование, RP	100,0 [50,0; 100,0]	87,5 [50,00; 100,00]	100,0 [50,0; 100,0]	75,00 [55,75; 100,0]	P ₁ =0,196 P ₂ =0,893
p	0,745		0,309		
Интенсивность боли, BP	80,0 [52,0; 100,0]	87,0 [74,0; 100,0]	74,0 [62,0; 100,0]	74,0 [68,0; 100,0]	P ₁ =0,540 P ₂ =0,456
p	0,450		0,725		
Общее состояние здоровья, GH	57,0 [44,2; 72,0]	57,0 [47,5; 61,2]	61,0 [45,0; 77,0]	55,5 [45,0; 77,0]	P ₁ =0,013* P ₂ =0,211
p	0,454		0,376		
Психологический компонент здоровья					
Жизненная активность, VT	65,0 [50,0; 75,0]	50,0 [38,8; 70,0]	70,0 [60,0; 85,0]	52,5 [43,0; 70,0]	P ₁ <0,001* P ₂ =0,150
p	0,112		0,001*		
Социальное функционирование, SF	87,50 [62,50; 100,0]	81,25 [46,88; 87,50]	100,00 [75,00; 100,0]	67,50 [43,75; 86,25]	P ₁ =0,004* P ₂ =0,078
p	0,087		< 0,001*		
Ролевое эмоциональное функционирование, RE	96,0 [33,3; 100,0]	84,5 [66,0; 100,0]	73,0 [54,2; 100,0]	100,0 [66,9; 100,0]	P ₁ =0,013* P ₂ =0,706
p	0,796		0,093		
Психическое здоровье, MH	68,0 [56,0; 76,0]	76,0 [60,0; 84,0]	78,0 [64,8; 84,0]	68,0 [52,0; 77,0]	P ₁ <0,001* P ₂ =0,121
p	0,163		0,045*		
Физический компонент здоровья, PH	51,25 [46,12; 55,52]	50,95 [42,50; 53,85]	49,25 [45,9; 55,70]	54,50 [47,75; 55,98]	P ₁ =0,931 P ₂ =0,177
p	0,646		0,309		
Психологический компонент здоровья, MnH	48,80 [39,83; 53,40]	46,74 [44,80; 53,32]	53,80 [49,22; 57,00]	55,00 [49,22; 55,92]	P ₁ <0,001* P ₂ =0,064
p	0,956		0,940		

*Значимость различий между группами (различия статистически значимы при $p<0,05$).

Таблица 4. Сравнительный анализ наличия нарушения распознавания гипогликемии в динамике

Группа наблюдения	Этапы наблюдения		p
	Исходно	Через 6 месяцев	
Шкала GOLD			
Основная группа, n (%)	18 (20,5)	11 (12,5)	0,008*
Группа контроля, n (%)	5 (25)	5 (25)	-
p	0,763	0,171	
Опросник Clarke			
Основная группа, n (%)	11 (12,5)	7 (8,0)	0,046*
Группа контроля, n (%)	3 (15,0)	2 (10,0)	0,317
p	0,721	0,671	

*Значимость различий между группами (различия статистически значимы при $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Репрезентативность выборки позволяет сделать выводы по настоящему клиническому исследованию и может экстраполироваться на целевую популяцию — пациентов с СД1, так как набор участников исследования проводился в нескольких лечебно-профилактических учреждениях по территориальному принципу.

Сопоставление с другими публикациями

Многочисленные когортные исследования показывают прямую связь между частотой СКГ и гликемическим контролем [18, 19]. Систематический обзор и метаанализ эффективности мобильных приложений, в том числе дистанционного мониторинга СКГ, для пациентов с СД выявляет благоприятные результаты в контроле HbA_{1c} , а также положительные и статистически значимые изменения в качестве жизни и удовлетворенности лечением в группе вмешательства [20, 21].

В нашем исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение HbA_{1c} в группе дистанционного мониторинга СКГ. Полученные результаты сопоставимы с выводами Charpentier G. и соавт. В 6-месячном открытом многоцентровом исследовании рандомизировали взрослых пациентов с СД1 ($n=180$) с уровнем HbA_{1c} более или равным 8,0% ($9,07 \pm 1,07\%$) в группы обычного ежеквартального наблюдения (G1), домашнего использования смартфона с рекомендациями доз инсулина при ежеквартальных визитах (G2) и использования смартфона с короткими телеконсультациями каждые 2 недели, но без визитов до конечной точки (G3). HbA_{1c} через 6 месяцев в группе G3 ($8,41 \pm 1,04\%$) был ниже, чем в группе G1 ($9,10 \pm 1,16\%$; $p=0,002$). В группе G2 были получены промежуточные результаты ($8,63 \pm 1,07\%$). Дистанционный СКГ способствовал улучшению HbA_{1c} на 0,91% [0,60; 1,21] по сравнению с контрольной группой и снижение на 0,67% [0,35; 0,99] при использовании мобильного дневника СКГ без телеконсультации. Однако, как и по результатам нашего исследования, лишь малая доля пациентов G3 (17%) достигла HbA_{1c} менее 7,5% через 6 месяцев [20].

Основой тактики ведения больных с нарушением распознавания гипогликемии является профилактика новых эпизодов гипогликемии [22]. В ходе нашего исследования было выявлено благоприятное воздействие дистанционного мониторинга данных СКГ на распознавание гипогликемии. Вероятнее всего, это связано с большей частотой СКГ, улучшением показателей контроля углеводного обмена, а также анализом предыдущих эпизодов гипогликемии, своевременной коррекцией доз инсулина, психологической поддержкой врача-эндокринолога. Положительное влияние дистанционного СКГ на качество жизни пациентов с СД1 по результатам опросника SF-36 в группе вмешательства определенно ассоциировано с достижением целей гликемического контроля, повышением вовлеченности и мотивации пациента, что сопоставимо с исследованием Rossi M.C. и соавт. [23].

По всей видимости, недостижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена через 6 месяцев связано с тем, что исследование проводилось на пациентах с потерей гликемического контроля и высоким исходным значением HbA_{1c} . Обращает на себя внимание значительная доля участников основной группы, выбывших по причине отказа от дальнейшего участия или потери связи с пациентом -15% ($n=16$), несоблюдение рекомендованной частоты СКГ, что, безусловно, связано с психолого-поведенческими характеристиками пациентов с СД1 и требует дальнейшего изучения.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость результатов исследования дает возможность широкого использования дистанционного мониторинга СКГ в амбулаторной практике.

Ограничения исследования

Ограничение исследования — невключение пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии.

Направления дальнейших исследований

Изучение влияния дистанционного мониторинга СКГ на углеводный обмен и качество жизни пациентов с СД2 является актуальным для будущих исследований.

Представляется перспективным составление портрета пациента, для которого дистанционный мониторинг СКГ будет наиболее эффективным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительное влияние дистанционного мониторинга СКГ на углеводный обмен и качество жизни пациентов с СД1, доступность данной технологии свидетельствует о потенциальной перспективности широкого ее применения среди пациентов с СД. Несоблюдение рекомендованной частоты СКГ пациентами с СД1, значительный процент отказа основной группы от участия в исследовании, низкий процент достижения целевого HbA_{1c} , исходно низкий показатель психологического компонента качества жизни по результатам опросника SF-36 указывают на сложность ведения данной категории пациентов, необходимость разработки новой стратегии по достижению целевых показателей углеводного обмена, в том числе, вероятно, с использованием психотерапевтических подходов.

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность медицинским организациям, участвующим в реализации пилотного проекта в г. Тюмени, врачам-эндокринологам, принимающим непосредственное участие в дистанционном мониторинге СКГ: Бородулиной Оксане Геннадьевне, Пруцковой Наргисе Абдулакимовне, Матюшкиной Екатерине Александровне, Куртековой Ирине Владимировне, Киршановой Людмиле Александровне, Валенюк Алене Николаевне, Сало Светлане Сергеевне, Патрушевой Маргарите Ильиничне, Пимшиной Ларисе Анатольевне, Когут Юлии Павловне, Мойсиевой Ольге Михайловне, Горбуновой Анастасии Александровне. Авторы признательны за техническую поддержку проекта специалисту ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №8» Петриченко Дмитрию Александровичу, а также сотрудникам компании «ЭЛТА».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №2. — С.104–123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Рунова Г.Е. Роль самоконтроля гликемии в управлении сахарным диабетом: по материалам рекомендаций Американской диабетической ассоциации (2021) // *Медицинский Совет*. — 2021. — №12. — С.286–292. [Runova GE. The role of glycemic self-control in diabetes management: based on the American Diabetes Association guidelines (2021). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):286–292. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-286-292>
- Friedman JG, Cardona Matos Z, Szmuliowicz ED, Aleppo G. Use of Continuous Glucose Monitors to Manage Type 1 Diabetes Mellitus: Progress, Challenges, and Recommendations. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023;16:263–276. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S374663>
- Messer LH, Tanenbaum ML, Cook PF, et al. Cost, Hassle, and On-Body Experience: Barriers to Diabetes Device Use in Adolescents and Potential Intervention Targets. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(10):760–767. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0509>
- Mensh BD, Wisniewski NA, Neil BM, Burnett DR. Susceptibility of interstitial continuous glucose monitor performance to sleeping position. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(4):863–870. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681300700408>
- Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):313–321. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0364>
- Heinemann L. Interferences with CGM Systems: Practical Relevance. *J Diabetes Sci Technol*. 2022;16(2):271–274. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968211065065>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». 10-й выпуск. // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — 1S. — С. 1–148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1–148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- ГОСТ Р ИСО 15197–2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. *Стандартинформ*. — 2015 [ISO 15197–2015. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. *Standartinform*. 2015 (In Russ.)]
- How Many People Have Smartphones Worldwide. [Internet] BankMyCell. [cited 2024 Aug 12]. Available from: <http://www.bankmycell.com/blog/how-many-phones-are-in-the-world>
- Суплотова Л.А., Алиева О.О. Эволюция технологии самоконтроля гликемии // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №6. — С.566–574. [Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes mellitus*. 2023;26(6):566–574. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13063>
- Pi L, Shi X, Wang Z, Zhou Z. Effect of smartphone apps on glycemic control in young patients with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Front Public Health*. 2023; 11:1074946. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1074946>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонova Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Clinical Recommendations*. 2022 (In Russ.)]
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697–703. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.17.7.697>
- Lehmann R, Czock A, Egli M, et al. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes mellitus. 2017
- Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(10):877–882. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2012.0079>
- Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009–2014. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1770>
- Pfützner A, Weissmann J, Mougiakakou S, et al. Glycemic Variability Is Associated with Frequency of Blood Glucose Testing and Bolus: Post Hoc Analysis Results from the ProAct Study. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(6):392–397. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0278>
- Udsen FW, Hangaard S, Bender C, et al. The Effectiveness of Telemedicine Solutions in Type 1 Diabetes Management: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(3):782–793. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968221076874>

21. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care*. 2011;34(3):533-539. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1259>
22. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т.21. — №6. — С.513-523. [Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes mellitus*. 2018;21(6):513-523. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9597>
23. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*. 2010;33(1):109-115. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1327>

Рукопись получена: 01.11.2024. Одобрена к публикации: 17.02.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Суплотова Людмила Александровна**, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];
адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская д. 54 [address: 54 Odesskaya street, 625023 Tyumen, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotoval@mail.ru

Алиева Оксана Олимжоновна [Oksana O. Alieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>;
SPIN-код: 9487-3834; e-mail: dr.alieva@inbox.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; SPIN-код: 5013-8222; e-mail: ibragimovalyudmila@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Алиева О.О., Суплотова Л.А., Ибрагимова Л.И. Влияние дистанционного мониторинга самоконтроля гликемии на углеводный обмен и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 40-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13535>

TO CITE THIS ARTICLE:

Suplotova LA, Alieva OO, Ibragimova LI. The impact of remote monitoring of glycemia self-control on carbohydrate metabolism and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):40-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13535>

МЕДИАКАЛЬЦИНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© О.Н. Бондаренко*, М.В. Ярославцева, Г.Р. Галстян, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В обзоре обобщены результаты зарубежных и отечественных исследований, посвященных механизмам развития и патогенезу кальцификации сосудов (КС). Рассматриваются этиопатогенетические, патофизиологические и гистоморфологические особенности медиакальциноза, определяющие изменения сосудистого русла у больных сахарным диабетом (СД). Обозначена роль таких факторов риска заболевания, как повышенный уровень гликемии, изменение уровня инсулина, нарушение обмена липидов, ожирение, артериальная гипертензия, ХБП и старение. Обсуждается роль прокальцифицирующих и антикальцифицирующих факторов ремоделирования сосудистой стенки. Выявление информативных молекулярных маркеров и факторов КС позволит в перспективе разработать эффективные стратегии медикаментозного управления риском их прогрессирования и индивидуальные программы профилактики для повышения качества и продолжительности жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медиакальциноз; сахарный диабет; этиопатогенез; гистопатология медиакальциноза; гладкомышечные клетки сосудов.

ARTERIAL MEDIACALCINOSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: ETIOPATHOGENETIC AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS

© Olga N. Bondarenko*, Marianne V. Yaroslavceva, Gagik R. Galstyan, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In a review of the generalized results of foreign and domestic studies on the development mechanism and pathogenesis of vascular calcification. The etiopathogenetic, pathophysiological and histomorphological features of mediocalcinos, which reveal changes in the vascular bed in patients with DM, are considered. The role of risk factors for diseases, such as increased glycemia, changes in insulin levels, impaired lipid metabolism, obesity, arterial hypertension, CKD and aging, is indicated. The role of procalcifying and anticalcifying factors in colonic vascular remodeling is discussed. Identification of informative molecular markers and factors of CS will allow in the future to develop effective strategies for drug management of the risk of their progression and individual prevention programs to improve the quality and life expectancy in patients with cardiovascular diseases.

KEYWORDS: medial artery calcification; diabetes mellitus; etiopathogenesis; histopathology of mediocalcinos; vascular smooth muscle cells.

ВВЕДЕНИЕ

Медиакальциноз, или склероз Менкеберга, является распространенным осложнением сахарного диабета (СД) и одной из важнейших причин неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, ампутаций и смерти. Медиакальциноз определяется как хроническое системное сосудистое заболевание, отличное от атеросклероза, ассоциированное с СД, старением и хронической болезнью почек (ХБП). Механизмы, лежащие в основе развития медиакальциноза у больных СД, не до конца изучены. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день фундаментальные научные и клинические данные об особенностях кальцификации сосудов (КС) позволяют дифференцировать поражение артерий у пациентов с СД и у больных с классическим атеросклерозом, развивающимся в общей популяции. Отличительные признаки заболевания включают диссеминированное и прогрессирующее отложение фосфата кальция в медиальном слое артерии,

длительное бессимптомное течение, а также нарушение гемодинамики, тесно связанное с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности. Данное патологическое состояние включает накопление кристаллов гидроксиапатита в среднем слое артериальной стенки, что приводит к ее прогрессирующему обызвествлению. При определенных условиях возможна трансформация гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки артерий из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный. Обнаружение костного морфогенетического белка в образцах кальцинированных атеросклеротических бляшек (АСБ) человека положило начало биологической теории сосудистой кальцификации. Были сформулированы основные про- и антикальцифицирующие факторы ремоделирования сосудистой стенки, определен ряд клинических состояний, влияющих на развитие КС. Целью данного обзора является обобщение имеющихся данных в литературе эпидемиологических, этиопатогенетических, патофизиологических

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

и гистопатологических аспектов медиакальциноза у пациентов с СД. Понимание механизмов развития и знание ключевых факторов риска медиакальциноза позволит в будущем создать эффективные меры профилактики и патогенетически обоснованные подходы к лечению данной патологии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

Истинная распространенность медиакальциноза неизвестна. Зачастую данное морфологическое поражение сосудов представляет собой случайную находку или ошибочно трактуется как атеросклероз, поэтому может вовремя не распознаваться. Диагностика медиакальциноза артерий нижних конечностей пациентов с подозрением на заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК), оцениваемая с помощью лодыжечно-плечевого индекса $>1,3$, составляет около 0,5% среди взрослых, при соотношении мужчин и женщин 3:2 [1]. Тем не менее значение лодыжечно-плечевого индекса $>1,3$ является недостаточно точным параметром для постановки диагноза [2]. По данным исследований, распространенность медиакальциноза была выявлена у 17–42% пациентов с СД 2 типа (СД2) [3], у 27–40% пациентов с прогрессирующей ХБП [4] и у 72% пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности [5].

Известно, что около одной трети пациентов, направленных на инвазивное лечение ишемической болезни сердца (ИБС), имеют выраженный кальциноз коронарных артерий [6]. Установлено, что кальцификация артерий сердца чаще выявляется при распространенном многососудистом поражении в старшей возрастной группе, в особенности при сочетанных поражениях в других сосудах бассейна, то есть рассматривается как маркер более тяжелого, генерализованного атеросклеротического процесса. Анализ доступной литературы показывает, что минерализация аорты и артерий — достаточно частое явление, причем во всех исследованиях главная роль в распространении данного процесса отводится возрасту больных, по мере увеличения которого на-

растают как распространенность, так и выраженность кальцификации артериальной стенки. У пациентов старше 50 лет кальциноз встречается в 16% случаев у женщин и в 20% случаев у мужчин. Между тем в возрасте старше 70 лет частота его увеличивается до 93 и 98% у женщин и мужчин соответственно [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

В настоящее время установлено, что медиакальциноз ассоциирован с СД, старением и повышенным риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН), заболеванием коронарных артерий, ампутациями, высокой смертностью у больных СД [8]. Кальцификация средней оболочки артерий происходит независимо от атеросклеротического процесса, хотя и может сочетаться с ним [9]. В практической деятельности рассматриваются четыре основных вида кальцификации сосудистой стенки: кальциноз интимы, медиакальциноз, кальцификация клапанов сердца, кальцийфилаксия [10]. Наиболее важное с клинической точки зрения значение на сегодняшний день имеют два варианта кальциноза — медиакальциноз и кальциноз интимы [11]. В публикации Менкеберга указывалось, что структурные изменения были наиболее выражены в дистальных отделах сосудистого русла — артериях голени и стоп. Считается, что выраженная степень склероза Менкеберга наблюдается при тяжелых метаболических и электролитных нарушениях, сопровождающих некоторые заболевания (СД, ХПН, гипервитаминоз D, остеопороз, прием варфарина, дефицит витамина K, ревматоидный артрит и некоторые другие), менопаузу и старение организма [7] (рис. 1, 2).

Пусковые механизмы развития медиакальциноза преобладают в зависимости от патологических изменений при том или ином виде заболевания. Так, например, при ХПН, особенно у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, триггером является нарушение фосфорно-кальциевого обмена [7]. У пациентов с СД ключевая роль в патогенезе кальцификации меди-



Рисунок 1. Эхограмма. В-режим. Кальциноз стенки задней большеберцовой артерии у пациента 73 лет с СД2 более 20 лет и хронической почечной недостаточностью.

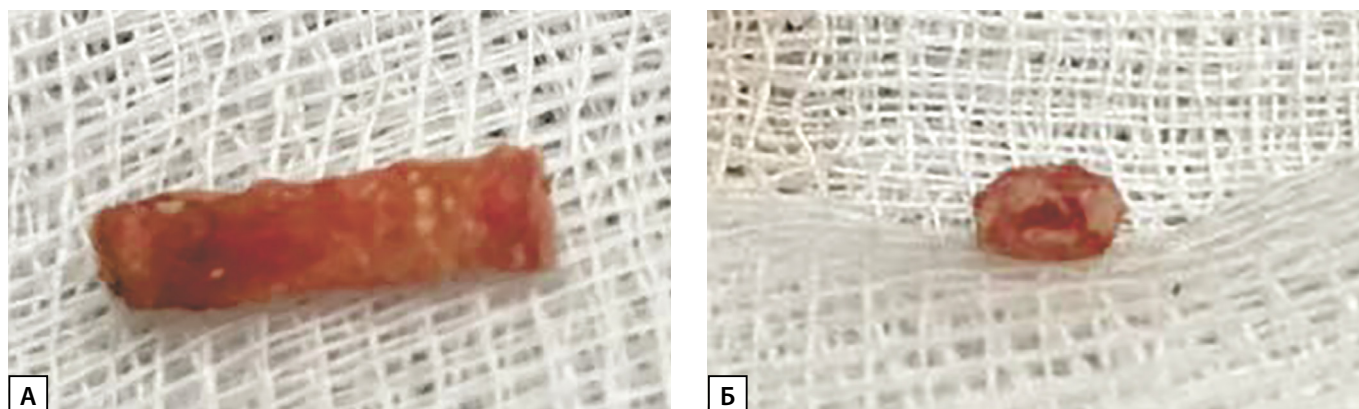


Рисунок 2. Фотографии. Кальцинированная тыльная плюсневая артерия стопы в 1 межфаланговом промежутке (операционный материал). А — продольный срез, Б — поперечный срез.

отводится декомпенсации углеводного обмена, для которой характерна активация полиолового пути, приводящего к окислительному стрессу, индукция воспалительного ответа конечными продуктами гликирования, что способствует трансформации ГМК.

В исследовании Edmonds M. [12] и соавт. [13, 14] у пациентов с СД была отмечена сильная корреляция между КС, вибрационной чувствительностью и уровнем креатинина сыворотки крови [15], что впервые продемонстрировало взаимосвязь развития склероза Менкеберга с такими осложнениями СД, как диабетическая полинейропатия и ХПН. Впервые медиакальциноз артерий по данным рентгенологического исследования был верифицирован у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией в 90% [16] и 78% случаев [17] соответственно. В дальнейшем аналогичные рентгенологические признаки КС, характеризующиеся обызвествлением стенок артерий,

были выявлены у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы [14], (рис. 3).

Forst с соавт. [17] обнаружили достоверную связь между медиакальцинозом и автономной нейропатией, выявляемой с помощью кардиоваскулярных тестов и оценки функции потоотделения. Однако следует учитывать, у пациентов с медиакальцинозом необходимо с большой осторожностью интерпретировать результаты тестов на выявление автономной нейропатии, поскольку нарушение вазоконстрикции может быть следствием структурных изменений сосудистой стенки, а не признаком симпатической деиннервации. Кроме того, клинические признаки кальциноза артерий затрудняют диагностику автономной дисфункции. В работе Gentile и соавт. [18] медиакальциноз периферических артерий отмечен у 37 из 41 пациента с автономной нейропатией, которая отсутствовала в контрольной группе без вегетативной нейропатии ($p < 0,001$).



Рисунок 3. Рентгенограмма стопы. Кальциноз артерий стопы (указано стрелками).

Медиальная артериальная кальцификация была описана после поясничной симпатэктомии у пациента с редким наследственным заболеванием — транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатией, в основе которой лежит отложение **амилоида** в периферических нервах, что ведет к аксональной дегенерации [18]. В исследовании Goebel FD и соавт. также было показано, что односторонняя симпатэктомия значительно чаще приводит к КС нижних конечностей в сравнении с другой нижней конечностью — 89 против 18% ($p < 0,01$) [19]. В экспериментальных исследованиях на животных односторонняя симпатэктомия приводила к прогрессированию атеросклероза на оперированной стороне [20]. Таким образом, важная роль в патогенезе медиакальциноза у больных с диабетической макроангиопатией отводится автономной нейропатии. Вовлеченность нервной системы в развитие и прогрессирование медиакальциноза может являться объяснением дистального характера поражения артерий, как при СД, так и при других патологиях, осложненных дистальной нейропатией.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

В последние годы КС была идентифицирована как сложно регулируемый патофизиологический процесс, опосредованный различными клетками, который характеризуется трансформацией гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный фенотип после стимуляции различными факторами. ГМКС являются первичными клетками, ответственными за КС. Продукты деградации ГМКС после апоптоза или некроза (апоптотные тела и матричные везикулы соответственно) участвуют в инициации кальцификации [21]. Гипергликемия и окислительный стресс ускоряют формирование конечных продуктов гликирования (КПГ), способствуя дифференцировке ГМКС в остеобластоподобные клетки. Ключевым моментом в инициации процессов КС

признается формирование остеогенного фенотипа клеток-мишеней. Последние экспрессируют широкий спектр регуляторных протеинов и сигнальных молекул (костный морфогенетический белок-2 (BMP-2 — bone morphogenetic protein 2), щелочную фосфатазу (ALP — alkaline phosphatase), белок-транскрипционного фактора Cbfa1 (core-binding factor $\alpha 1$), известного также как внутриклеточный фактор транскрипции (RUNX2 — runt related transcription factor 2), остеокальцин или костный Gla белок (OCN-Osteocalcin или BGP — Bone Gla protein), коллаген I типа (Col I — Collagen-1). Остеогенно трансформированные клетки-мишени продуцируют гидроксипатит. Депозиты кальция откладываются в средней оболочке артерий в случае развития склероза Менкеберга [22].

Кроме того, кальцификации способствует снижение экспрессии ингибиторов КС-матричного Gla белка (MGP — matrix gla protein), неорганического пирофосфата, остеопротегерина (OPG — osteoprotegerin), остеопонтина (OPN — osteopontin), фетуина А (FA — fetuin A) — с одной стороны.

С другой стороны, хроническая гипергликемия и окислительный стресс с образованием активных форм кислорода, повышение активности воспалительных цитокинов, повышение КПГ (AGEs) и рецепторов (RAGE), которые синтезируются остеобластами и остеокластами и составляют сигнальный путь AGE/RAGE, и других факторов, стимулируют процесс кальцификации [23].

Таким образом, на сегодняшний день выделены наиболее чувствительные и специфические биологические маркеры, играющие важную роль в ремоделировании сосудистой, а также костной ткани [24]. Основными из них являются липиды, неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi), сигнальные пути Wnt, специфические транскрипционные факторы (Cbfa1/Runx2, Msx2, Sox9), система RANK/RANKL/OPG, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)/белок Klotho, неколлагиновые белки (морфогенетические белки BMP-2,4,7), остеопонтин (OPN), матричный Gla протеин (MGP), остеокальцин (OCN), остеоонектин (ON), Fetuin-A) и т.д. (таблица 1). В результате системного

Таблица 1. Прокальцифицирующие и антикальцифицирующие факторы ремоделирования сосудистой стенки

Прокальцифицирующие факторы	Антикальцифицирующие факторы
Фосфат	Пирофосфат
Щелочная фосфатаза	BMP — 7
BMP — 2, 4	Fetuin A
Cbfa1/Runx2	FGF-23/Klotho
OCN	OPN
RANKL	MGP
Msx2	Магний
Sox9	Витамин К
Провоспалительные факторы	ЛПВП
Варфарин	Эстрогены
ЛПНП	Адипонектин
Кальций	Инсулиноподобный фактор роста 1
Уремические токсины	
Дефицит витамина D	
Лептин	

и локального дисбаланса между ингибиторами и активаторами кальцификации происходит фенотипическая трансформация ГМКС в клетки с остеогенным потенциалом.

ФАКТОРЫ РИСКА СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Повышенный уровень гликемии

Достаточное количество исследований посвящено механизмам патогенеза КС вследствие хронической гипергликемии. Установлено, что *in vitro* ГМКС, культивируемые в условиях повышенного уровня глюкозы, экспрессируют RANX2, BMP-2 и остеокальцин. В работе, проведенной на мышинных ГМК, высокий уровень глюкозы способствовал их превращению в остеобласты с высокой экспрессией декорина [25].

Основная функция декорина включает регуляцию во время клеточного цикла. Экзогенный декорин ингибирует активность ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс и деградацию коллагена, одновременно активируя отложение матрикса и усиливая кальцификацию. Аналогично в исследованиях *in vitro* было показано, что высокий уровень глюкозы вызывает кальцификацию ГМКС [26].

При воздействии окислительного стресса на ГМКС в условиях повышенного уровня глюкозы и других стимулирующих факторов они дифференцируются в остеобластоподобные клетки и секретируют большое количество белков костной ткани. R. Kawakami и соавт. [27] обнаружили, что семейство белков S100 у больных СД тесно связано с КС.

Гипергликемия способствует увеличению секреции S100A9 и повышению экспрессии белковых рецепторов RAGE. В среде с высоким содержанием глюкозы провоспалительные макрофаги высвобождают кальцинированные внеклеточные везикулы, которые формируют атеросклеротические микрокальцификаты через ось S100A9-RAGE [26].

Глюкозозависимая продукция митохондриального супероксида становится чрезмерной, что приводит к активации NF-κB [26]. Ядерный фактор NF-κB представляет значимый транскрипционный фактор, активирующий многие провоспалительные механизмы в развитии атеросклероза и медиакальциноза. RAGE, рецептор к конечным продуктам гликирования, при взаимодействии с белками группы S100A запускает каскад реакций, который способствует увеличению транскрипции ядерного фактора NF-κB и повышению уровня активных форм кислорода, что ведет к развитию локального оксидативного стресса. Связывание RAGE с лигандом стимулирует продукцию основных провоспалительных цитокинов — IL-6, IL-1β, TNF-α. Эти маркеры также стимулируют локальное воспаление в нескольких типах клеток: эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, лейкоцитах. S100A9 повышает секрецию провоспалительных цитокинов с помощью таких механизмов, как образование активных форм кислорода и активация чувствительных к ним транскрипционных факторов (NF-κB). Гипергликемия способствует также повышенной экспрессии белков BMP -2/4. У больных СД повышена экспрессия BMP -2/4 в аорте. Этот белок способствует остеогенной дифференцировке ГМКС, что приводит к их кальцификации.

Нарушение обмена липидов

Питание с повышенным содержанием жиров, особенно животного происхождения, способствует развитию ожирения, артериальной гипертензии и СД. У пациентов с СД окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) вносят вклад в прогрессирование атеросклероза и кальцификацию средней оболочки артерии (медии). Крупное обсервационное исследование пациентов с СД1 в шведской клинической практике показало, что каждое повышение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 9% у лиц, не получавших терапию статинами. В исследовании был сделан вывод о том, что холестерин ЛПНП, по-видимому, не является достаточно точным маркером сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике у пациентов с СД1 [28]. Европейское исследование осложнений инсулинозависимого СД (EURODIAB IDDM Complications Study) также показало, что холестерин ЛПНП не является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Тем не менее стандарты медицинской помощи Американской ассоциации диабета (ADA — American Diabetes Association) предполагают, что уровень холестерина ЛПНП составляет 2,6 ммоль/л и более является маркером повышенного сердечно-сосудистого риска [30]. Исследования *in vitro* показали, что липопротеины высокой плотности (ЛПВП) не подвергаются окислению и оказывают протективное действие на артериальную стенку благодаря ингибирующему действию на КС [26]. Гипергликемия, по-видимому, оказывает более существенное влияние на сердечно-сосудистые риски при СД1, чем при СД2. В моделях прогнозирования рисков для пациентов с СД1 общий холестерин и холестерин ЛПВП более важны, чем холестерин ЛПНП в оценке прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [31]. Важно отметить, что кажущиеся нормальными концентрации холестерина в сыворотке крови, часто наблюдаемые при СД1, скрывают атерогенный липидный профиль с повышенным содержанием липопротеинов промежуточной (средней) плотности ЛППП и ЛПНП, а также дисфункциональных ЛПВП [32]. Повышенный уровень аполипопротеина А-1 (апо А1), содержащегося в ЛПВП, является независимым генетически детерминированным причинным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [33]. Влияние СД1 на уровень апо А1 неясно, но проспективное обсервационное исследование показало, что его уровень, превышающий 30 мг/дл, может иметь значение для прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД1 [34]. Интересно, что интенсивное лечение в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было связано со снижением апо А1, а также апо В [35]. Снижение уровня ЛПВП часто сопровождается повышением уровня лептина в кровообращении. Высокий уровень лептина, в свою очередь, активирует остеогенный сигнальный путь BMP, стимулируя дифференцировку ГМКС в остеобласты и опосредует КС [36]. Размер частиц ЛПНП, их гликирование и окисление связаны с высоким риском ССЗ. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) легче проникают в стенку артерии, чем ЛПНП, более восприимчивы к окислительному стрессу, имеют длительный период полувыведения из плазмы

и обладают сниженным сродством к связыванию с рецепторами ЛПНП [26]. Proudfoot D. и соавт. [37] отметили, что при развитии дислипидемии ацетилированные ЛПНП увеличивают остеогенный фенотип ГМКС в 3 раза. Таким образом, ЛПНП индуцируют их дифференцировку и повышают активность щелочной фосфатазы. Напротив, ЛПВП ингибируют путь остеогенной дифференцировки ГМКС [28]. Кроме того, гиперхолестеринемия усиливает окислительный стресс и ускоряет КС, индуцированную витамином Д [38]. Bjornstad P. и соавт. [39] установили, что гипертриглицеридемия представляет независимый прогностический фактор прогрессирования кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД. Некоторые исследования показали, что гиперлипидемия связана с нарушением проведения сигналов на одном из его этапов по пути Wnt/ β -катенин, который играет важную роль в КС [40].

Изменение уровня инсулина

В физиологических условиях инсулин оказывает ангиопротективное действие при развитии кальциноза. Многочисленные исследования показали, что оксид азота (NO) ингибирует активацию тромбоцитов и ограничивает миграцию и пролиферацию ГМКС [41]. Инсулин стимулирует эндотелий сосудов к высвобождению NO, который впоследствии окисляет липопротеины, тем самым снижая скорость кальцификации интимы и препятствуя остеогенной дифференцировке ГМКС [42].

Повышенная секреция инсулина ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР). Инсулинорезистентность, по-видимому, предсказывает степень развития КС и может быть связана с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у пациентов с СД. В случае инсулинорезистентности в печень поступает большое количество свободных жирных кислот. При этом организм компенсирует это состояние избыточным поглощением триглицеридов печенью, а также образованием и секрецией ЛПОНП, что сопровождается повышением риска КС. Как показано в исследовании T. Iguchi и соавт., пациенты с более высоким уровнем ИР склонны к массивным фиброзным атеросклеротическим наслоениям в сосудах тонкой кишки [43]. ИР способствует развитию атеросклероза, индуцируя воспалительную активность кровеносных сосудов и иммунных клеток. Как было показано Queralto Martín-Saladich и соавт., чем выше индекс ИР, тем выше кальцификация коронарных артерий [44]. В другом исследовании, проведенном с участием 1632 пациентов без СД, было показано, что ИР связана только с кальцинозом коронарных артерий, но не аорты [45].

Клетки Купфера являются резидентными макрофагами печени и играют важную роль в поддержании функции печени [41]. В случае гиперинсулинемии клиренс клеток Купфера в печени уменьшается [46]. Это изменение приводит к снижению клиренса липополисахаридов, абсорбирующихся из ЖКТ, и соответствующему увеличению циркулирующих уровней липополисахаридов и инсулина. Кроме того, в исследовании на крысах ингибирование клеток Купфера вызывало повышение уровня глюкозы в организме и стимулировало чрезмерную секрецию инсулина, приводя к ИР [47]. Stefan N. и соавт. [48] выявили, что плазменный глобулин А инги-

бирует передачу сигнала инсулина и индуцирует ИР, что приводит к атеросклерозу.

Ожирение

Ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто избыточный вес встречается среди пациентов с СД2, в то время как распространенность ожирения у пациентов с СД1 не выше, чем у населения в целом. У пациентов с СД1 ожирение ассоциировано с наличием и прогрессированием кальциноза коронарных артерий, между тем связь между ожирением и СД2 в настоящее время не до конца изучена. В Британском исследовании было показано, что у пациентов с СД2 смертность от всех причин была выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 35–54 кг/м² и 20–24 кг/м² [53]. В недавнем отечественном исследовании была продемонстрирована высокая распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с висцеральным ожирением и кальцификацией коронарных артерий [49]. Вместе с этим, по данным ряда исследований, выявлена взаимосвязь между объемом эпикардальной жировой ткани, являющейся гормонально-активным образованием и кальцинозом коронарных артерий. Взаимодействие между эпикардальной жировой тканью и коронарными артериями происходит через паракринную активность, включающую маркеры воспаления, которые могут опосредовать и индуцировать кальцификацию [50]. В исследовании, в котором приняли участие 1414 афроамериканцев, кальциноз коронарных артерий и кальциноз абдоминальной аорты были ассоциированы с эпикардальным жиром [51].

Артериальная гипертензия

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является основным патогенетическим фактором, способствующим апоптозу, росту и дифференцировке ГМКС, что позволяет предположить возможное участие этой системы в КС. Ангиотензин II способствует дифференцировке ГМКС в остеобласты путем активации RANKL [52]. Аналогичным путем повышение активности альдостерона сопровождается повышением артериального давления и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. При повышении уровня альдостерона в крови активируются факторы воспаления и пролиферации, негативно влияя на состояние артерий.

Исследования также показали, что промоторная последовательность гена pit-1, который является гипофизарно-специфическим фактором транскрипции, может содержать элементы распознавания микроРНК на своих целевых мессенджерных РНК. МикроРНК, которые представляют собой очень короткие некодирующие РНК, играют важную роль в регуляции экспрессии генов и прогрессировании заболевания. В данном случае речь идет о влиянии повышенного уровня альдостерона на остеоиндукцию через pit-1. Pit-1 регулирует поглощение фосфата и необходим для фенотипической трансформации и кальцификации ГМКС [25]. X. Li и соавт. [53] установили, что подавление pit-1 малых интерферирующих РНК снижало уровни матричной РНК Cbfa1 (семе́йство транскрипционных факторов, известных также под названиями Runx2 или Osf-2, osteoblast specific

transcription factor 2, остеобласт-специфический фактор транскрипции 2) и ЩФ и ингибировало кальцификацию сосудов.

Таким образом, дисрегуляция РААС тесно связана с КС. Это делает РААС привлекательной терапевтической мишенью для разработки эффективных методов фармакотерапии медиакальциноза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Заболевания почек

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с СД вероятность развития ХБП примерно в два раза выше, чем у людей без нарушения углеводного обмена. Исследование М. Wang и соавт. пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих терапию программным гемодиализом, показало, что распространенность КС у них составила 77,4%. Частота кальциноза коронарных артерий у недиализных пациентов с СД2 с поражением почек была выше, чем у пациентов с СД2 без повреждения почек (95 и 59%), а медиана оценки коронарного кальция была значительно выше [54]. По мере прогрессирования ХПН возрастает вероятность нарушения метаболизма кальция и фосфора, представляя дополнительный риск кальциноза. Внескелетная кальцификация часто встречается у пациентов с ХБП; ее распространенность увеличивается по мере нарастания ХПН и увеличения продолжительности диализа.

Ключевую роль в развитии КС играет провоспалительное окружение в системном кровообращении, характеризующееся непрерывным повышением содержания воспалительных белков и цитокинов, часто встречающееся у пациентов с хроническим заболеванием почек. Небольшое увеличение этих показателей положительно коррелирует с активаторами кальцификации.

Процесс старения

Согласно данным литературы, старение способствует КС путем активации ряда процессов: остеогенной трансформации гладкомышечных клеток, высвобождению везикул эндотелиальными клетками, ремоделированию внеклеточного матрикса, дисбалансу метаболизма фосфора, повреждению ДНК, воспалительной реакции и снижению экспрессии антивозрастных факторов [55].

В то же время у пожилых людей усиливается сочетанное воздействие на артериальную стенку других негативных факторов. Так, например, количество КПП, содержащихся в тканях у пациентов с СД2, по мере старения больше, чем у пациентов без СД [56]. При гипергликемии сигналы AGE/RAGE передаются через PKC (протеинкиназа C, PKC — protein kinase C), p38 MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы, p38 — mitogen-activated protein kinases), TGF- β (трансформирующий фактор роста бета, TGF β 1 — transforming growth factor β 1) и внутриклеточный сигнальный путь NF- κ B (ядерный фактор каппа в, NF- κ B — nuclear factor κ B), а также другие сигнальные пути, которые увеличивают количество белков костного матрикса [57].

Более того, было показано, что передача сигналов AGE/RAGE увеличивает окислительный стресс и способствует КС, опосредованной СД, путем активации Nox-1 (NADPH-оксидаза (NOX)) и снижения экспрессии гена SOD-1 [58].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ МЕДИАКАЛЬЦИНОЗА

Медиакальциноз распространяется преимущественно на артерии мышечного типа, к которым относятся сосуды среднего и мелкого калибров. В стенках этих артерий имеется относительно большое количество ГМК. Ранняя стадия обызвествления средней оболочки артерий характеризуется появлением кристаллов фосфата кальция в промежуточном веществе около эластических волокон. На поздних стадиях развития медиакальциноза наблюдается формирование массивных прогрессирующих очагов отложения солей кальция в средней оболочке вдоль эластических волокон, что сопровождается фрагментацией внутренней эластической мембраны [59].

Исследования последних лет указывают на сочетанные патологические изменения интимы и меди у пациентов с диабетической макроангиопатией с преимущественным поражением средней оболочки артерий [60]. Оценка образцов гистологических срезов материалов ампутированных конечностей у больных с диабетической нефропатией показала, что неатероматозное интимальное утолщение стенок артерий (отсутствие липидов и макрофагов) само по себе может привести к значительному стенозу, а иногда — к окклюзии или тромбозу [60].

В другом исследовании гистологический анализ операционного материала конечностей у пациентов с СД2 (80%), терминальной стадией ХБП (48,3%) и ЗАНК выявил признаки выраженного (более 50%) циркулярного и полисегментарного кальциноза средней оболочки артерий, а также атеросклеротическое поражение с формированием значимых стенозов [59].

Результаты патоморфологических исследований операционного материала конечностей больных СД и ЗАНК установили тесную связь между выраженной гиперплазией интимы, прогрессирующим медиакальцинозом, распространяющимся на артерии голени и стопы, и развитием тромботических окклюзий [60].

Таким образом, основным элементом диабетической макроангиопатии является поражение средней оболочки артерии — меди мышечных артерий, которое может сопровождаться также патологией интимы.

В целом, полученные на сегодняшний день данные о гистопатологии медиакальциноза свидетельствуют о его значительном вкладе в развитие и прогрессирование ЗАНК у пациентов с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медиакальциноз артерий является распространенным осложнением у пациентов с СД и одной из важнейших причин сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Процессы и механизмы КС являются сложно регулируемым патофизиологическим феноменом, опосредованным различными клетками, который характеризуется трансформацией ГМК из их первоначального сократительного фенотипа в остеобластоподобный фенотип после стимуляции различными про- и антикальцифицирующими факторами. Важнейшую роль среди факторов риска при СД играют хроническая гипергликемия и оксидативный стресс, а в случае сопутствующей ХПН, особенно у пациентов, находящихся на диализе, пусковым механизмом является нарушение фосфорно-кальциевого

обмена. Дополнительными факторами риска развития медиакальциноза являются такие патологические состояния, как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, нарушение обмена липидов, ожирение, дисрегуляция РААС при артериальной гипертензии и старение. В настоящее время формируется понимание многогранности взаимодействия этих патологических процессов, а также их клинико-прогностической роли. Глубокое знание аспектов патогенеза медиакальциноза может лечь в основу разработки мероприятий по его профилактике у пациентов с СД и наметить цели фармакологической терапии у больных с уже развившимся заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С., Алесян Б.Г., Апханова Т.В., Аракелян В.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва: 2019. Доступно на: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf [Bokeriya LA, Pokrovskij AV, Akchurin RS, Alekseyan BG, Aphanova TV, Arakelyan VS. i dr. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zaboolevanij arterij nizhnih konechnostej. Moskva: 2019. Dostupno na: http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (In Russ.)]
2. Hoek AG, Sabine R Zwakenberg SR, Petra J M Elders PJM. An elevated ankle-brachial index is not a valid proxy for peripheral medial arterial calcification. *Atherosclerosis*. 2021;323:13–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.010>
3. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(11):1145–1165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.049>
4. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5(4):398–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.002>
5. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2152–2163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.002>
6. Carlotta Onnis, Renu Virmani, Kenji Kawai, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Current Status. *AHA Journals*. 2024;149:Issue 3. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657>
7. Мельников М.В., Барсуков А.Е., Зелинский В.А., Апресян А.Ю. Кальциноз аорты и магистральных артерий: патобиологические механизмы и клиническая значимость // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. — 2012. — Т. 11 — №2. — С.4–10 [Melnikov MV, Barsukov AE, Zelinskiy VA, Apresyan AU. Aorta and major arteries calcinosis: pathobiological mechanisms and clinical significance. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2012;11(2):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2012-11-2-4-10>
8. Joshua D. Hutcheson and Claudia Goettsch. Cardiovascular Calcification Heterogeneity in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2023;132(8):993–1012. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321760>
9. Ricardo Villa-Bellosta. Vascular Calcification: A Passive Process That Requires Active Inhibition. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):111. doi: <https://doi.org/10.3390/biology13020111>
10. Мальков О.А., Говорухина А.А., Бурякин Ю.Г. Роль кальцификации в патогенезе воспалительной реакции артериальной стенки (на примере сосудов шеи и головы взрослого населения) // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2021. — Т. 9. — № 4. — С. 435–443. [Mal'kov O.A., Govoruhina A.A., Burykin Yu.G. Rol' kal'cifkacii v patogeneze vospalitel'noj reakcii arterial'noj stenki (na primere sosudov shei i golovy vzroslogo naseleniya). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2021;9(4):435–443 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z081>
11. Li M, Wang Z-W, Fang L-J, Cheng S-Q, Wang X, Liu N-F. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification. *Cell Death Dis*. 2022;13(5):467. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04923-5>
12. Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2000;89(14):S101–S104. doi: <https://doi.org/10.1007/s003920070107>
13. Joon Myeong So, Ji Ho Park, Jin Gyeong Kim, et al. Medial Arterial Calcification and the Risk of Amputation of Diabetic Foot Ulcer in Patients With Diabetic Kidney Disease. *J Korean Med Sci*. 2023;38(21):e160. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e160>
14. Angela Beros, John Sluyter, Robert Keith Rhodes Scragg. Association of arterial stiffness and neuropathy in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diab Res Care*. 2023;11:e003140. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003140>
15. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJM, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993; 36:615–621. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00404070>
16. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine (Baltimore)* 1972;51:191–210. doi: <https://doi.org/10.1097/00005792-197205000-00006>
17. Clouse ME, Gramm HF, Legg M, Flood T. Diabetic osteoarthropathy. Clinical and roentgenographic observations in 90 cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974;121:22–34
18. Forst T, Pfitzner A, Kann P, Lobmann RR, Schafer H, Beyer J. Association between diabetic-autonomic-C-fibre-neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995;103:94–98. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211335>
19. Gentile S, Bizzarro A, Marmo R, de Bellis A, Orlando C. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Acta Diabetol Lat*. 1990;27:243–253. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02581336>
20. Goebel FD, Fuessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1983;24:347–350
21. Harrison CV. The effect of sympathectomy on the development of experimental arterial disease. *J Pathol*. 1938;616:353–360. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1700480211>
22. Wei Pan, Wei Jie, Hui Huang. Vascular calcification: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*. 2023;4:e200. doi: <https://doi.org/10.1002/mco.2200>
23. Jeong-Hun Kang, Takahito Kawano, Masaharu Murata, Riki Toita. Vascular calcification and cellular signaling pathways as potential therapeutic targets. *Life Sciences*. 2024;336:1–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122309>
24. Yao H, Sun Z, Zang G, et al. Epidemiological Research Advances in Vascular Calcification in Diabetes. *J Diabetes Res*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/4461311>
25. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек Часть 1. Классификация и патогенез // *Нефрология*. — 2017. — Т. 21. — №4. — С. 30–39. doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39>
26. Lanzhong W, Zhong C. High glucose environment promotes the expression of cell core proteoglycan in mouse vascular calcification. *Prescription Drugs in China*. 2019;17(5):13–15.
27. Lin X, Li S, Wang Y-J, et al. Exosomal Notch3 from high glucose-stimulated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cells calcification/aging. *Life Sci*. 2019;232:116582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116582>

28. Kawakami R, Katsuki S, Travers R, et al. S100A9-RAGE Axis Accelerates Formation of Macrophage-Mediated Extracellular Vesicle Microcalcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(8):1838-1853. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.314087>
29. Hero C, Svensson AM, Gidlund P, Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K. LDL cholesterol is not a good marker of cardiovascular risk in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016;33(3):316-323. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13007>
30. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, et al. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004;27(2):530-537. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2.530>
31. Rita R, Kalyani, MD, MHS, FACP (Chair), Christopher P. Cannon, MD, Andrea L. Cherrington, MD, MPH and another Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA). Professional Practice Committee Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1): S3. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-Sppc01>
32. Nathan DM, DCCT EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):9-16. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
33. Jenkins AJ, Best JD, Klein RL, Lyons TJ. Lipoproteins, glycoxidation and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(5):349-68. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.491>
34. Кадомцева Л.В., Зуфаров А.А., Поликарпова Н.В. Аполипопротеины В и А1 как маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Бюллетень экстренной медицины. — 2019. — XII. — №5. — С. 67-70 [Kadomtseva LV, Zufarov A.A., N.V. Polikarpova N.V. Apolipoproteiny V i A1 kak markery riska razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhneniy. Byulleten' ekstrenoj mediciny. 2019;XII(5):67-70 (In Russ.)]
35. Kollerits B, Auinger M, Reissig V, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1661-3. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0546>
36. Purnell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE, et al. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1995;44(10): 1218-26
37. Chai S, Chen Y, Xin S, Yuan N, Liu Y, Sun J, Meng X, Qi Y. Positive Association of Leptin and Artery Calcification of Lower Extremity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:583575. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.583575>
38. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated Low-Density Lipoprotein Stimulates Human Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Promoting Osteoblastic Differentiation and Inhibiting Phagocytosis. *Circulation.* 2002;106(24):3044-3050. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041429.83465.41>
39. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients.* 2018;10(5):652. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050652>
40. Bjornstad P, Maahs DM, Wadwa RP, et al. Plasma triglycerides predict incident albuminuria and progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes: The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. *J Clin Lipidol.* 2014;8(6):576-583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.08.008>
41. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation.* 2011;124(16):1783-1791. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767>
42. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes Accelerates Smooth Muscle Accumulation in Lesions of Atherosclerosis. *Diabetes.* 2001;50(4):851-860. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.851>
43. Y. Xue, S. Lin, J. Y. Jia, and T. Yan, "Analysis of vascular calcification and its risk factors in uremic patients with diabetic nephropathy," Journal of Jilin University (Medical Edition), vol. 5, pp. 946-951, 2010.
44. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, et al. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: Insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet158>
45. Martín-Saladich Q, Simó R, Aguadé-Bruix S, et al. Insights into Insulin Resistance and Calcification in the Myocardium in Type 2 Diabetes: A Coronary Artery Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043250>
46. Ong KL, McClelland RL, Rye KA, et al. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.015>
47. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson M-P. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol.* 2004;76(6):1104-1110. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0104050>
48. Cornell RP. Endogenous gut-derived bacterial endotoxin tonically primes pancreatic secretion of insulin in normal rats. *Diabetes.* 1985. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.34.12.1253>
49. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006;29(4):853-7. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1938>
50. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA. Mortality in people with Type 2 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2006;23(5):516-521. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01838.x>
51. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (12): 1428-1434. [Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N. Relationship between visceral obesity and coronary calcification in ischemic heart disease. *Therapeutic archive.* 2021; 93 (12): 1428-1434. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201277>]
52. Cosson E, Nguyen MT, Rezgani I, Tatulashvili S, Sal M, et al. Epicardial adipose tissue volume and coronary calcification among people living with diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01225-6>
53. Li X, Yang H-Y, Giachelli CM. Role of the Sodium-Dependent Phosphate Cotransporter, Pit-1, in Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res.* 2006;98(7):905-912. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7>
54. Wang M, Li Z. Diabetes and vascular calcification. *Chinese Journal of Arteriosclerosis.* 2015;23(5):458-463
55. Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О.. SASP эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов: роль в патогенезе и терапии атеросклероза // Молекулярная медицина. — 2022. — Т. 20. — №4. — С.9-15. [Savickij DV, Lin'kova NS, Kozhevnikova EO. SASP endoteliya i gladkomyshechnykh kletok sosudov: rol' v patogeneze i terapii ateroskleroza. *Molekulyarnaya medicina.* 2022;20(4):9-15 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-02>
56. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. — 2022. — Т.25. — №1. — С. 14-20 [Dyakov D.A., Akbasheva O.E. Oxidative stress and proteolysis system in type 2 diabetes. *Diabetes mellitus.* 2022;25(1):14-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>
57. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. — 2022. — Т. 19. — №3. — С. 306-316 [Anikin D.A., Solovyeva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism.* 2022;19(3):306-316. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12804>
58. Daffu G, Del Pozo C, O'Shea K, Ananthakrishnan R, Ramasamy R, Schmidt A. Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2013;14(10):19891-19910. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms141019891>
59. Mustapha JA, Diaz-Sandoval LJ, Saab F. Infrapopliteal calcification patterns in critical limb ischemia: diagnostic, pathologic and therapeutic implications in the search for the endovascular holy grail. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;58:383-401
60. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>

Рукопись получена: 01.09.2023. Одобрена к публикации: 24.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондаренко Ольга Николаевна**, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD]; адрес: 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia, 11, Dm. Uliyanova str., Moscow, 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>; e-mail: olgafoot@mail.ru

Ярославцева Марианна Викторовна, к.м.н. [Marianna V. Yaroslavceva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>; SPIN-код: 9636-2614; e-mail: mariannaya79@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко О.Н., Ярославцева О.Н., Галстян Г.Р., Мокрышева Н.Г. Медиакальциноз у пациентов с сахарным диабетом: этиопатогенетические, патофизиологические гистопатологические аспекты // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 50-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13360>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko ON, Yaroslavceva MV, Galstyan GR, Mokrysheva NG. Arterial mediocalcinosis in patients with diabetes mellitus: etiopathogenetic and histopathological aspects. *Problems of endocrinology*. 2025;71(1):50-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13360>

СЛУЧАЙ ТЕСТИКУЛЯРНОГО НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XX, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МНИМЫМ СИНОНИМИЧНЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *WT1*: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ВНУТРИУТРОБНОЙ ВИРИЛИЗАЦИИ У ДЕВОЧКИ



© А.А. Буянова¹, И.Г. Воронцова², А.Ф. Самитова¹, Ю.А. Василиадис¹, Е.Е. Петрайкина^{2*}, Е.С. Демина², А.Н. Тюльпаков^{2,3}

¹Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Москва, Россия

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

³Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Термин нарушения формирования пола (НФП) объединяет группу врожденных состояний, при которых имеет место несоответствие между хромосомным и (или) гонадным полом и строением половых органов. К одной из групп НФП относятся тестикулярные нарушения при кариотипе 46,XX (ТНФП_46,XX), в структуре которой выделяют формы, обусловленные транслокацией гена *SRY*, и более редко — *SRY*-негативные формы. В настоящем сообщении нами представлено наблюдение пациента с *SRY*-негативным ТНФП_46,XX, у которого первоначально состояние расценивалось как вирильная форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), затем — как идиопатическая внутриутробная вирилизация у девочки. На фоне вирилизации в возрасте 11 лет было заподозрено наличие тестикулярной ткани. При молекулярно-генетическом обследовании (полноэкзомное секвенирование с валидацией методом Сэнгера) был обнаружен *de novo* вариант в экзоне 9 гена *WT1* (chr11:32413528T>C), который по предсказаниям не приводил к изменению аминокислотной последовательности (p.Thr479=, NM_024426.6), однако нарушал сплайсинг, результатом чего было характерное для ТНФП_46,XX изменение С-концевого домена *WT1*. После верификации диагноза проведена гонадэктомия и назначена заместительная терапия эстрогенами. Таким образом, нами описан пациент с редкой формой ТНФП_46,XX, обусловленного вариантом в гене *WT1*. Представленное наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации при женском кариотипе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушения формирования пола; вирилизация; *WT1*; синдром де ля Шапеля; 46,XX тестикулярное нарушение формирования пола.

A CASE OF 46,XX TESTICULAR DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT DUE TO AN APPARENT SYNONYMOUS VARIANT IN THE *WT1* GENE: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE VIRILIZATION SYNDROME IN A GIRL

© Anastasiia A. Buyanova¹, Inna G. Vorontsova², Alina F. Samitova¹, Iuliia A. Vasiliadis¹, Elena E. Petraykina^{2*}, Elena S. Demina², Anatoliy N. Tiulpakov^{2,3}

¹Center for High-Precision Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, Moscow, Russia

Disorders of sex development (DSD) represent a group of congenital conditions in which there is a discrepancy between the chromosomal and (or) gonadal sex and the structure of the genitals. Within the DSD there is a subgroup of 46,XX testicular DSD (46,XX TDSD), which may be caused by the translocation of the *SRY* gene, and more rarely — due to other causes (*SRY*-negative forms). In this report, we present an observation of a patient with *SRY*-negative 46,XX TDSD, in whom the condition was initially regarded as a virile form of congenital adrenal hyperplasia, then as idiopathic intrauterine virilization in a girl. Due to the development of virilization at the age of 11, the presence of testicular tissue was suspected. Molecular genetic analysis (whole exome sequencing with Sanger validation) revealed a *de novo* variant in exon 9 of the *WT1* gene (chr11:32413528T>C), which, according to predictions, did not lead to a change in the amino acid sequence (p.Thr479=, NM_024426.6), but disrupted splicing, resulting in a previously described in 46,XX TDSD a change in the C-terminal domain of *WT1*. After verification of the diagnosis, a gonadectomy was performed and estrogen replacement therapy was prescribed. Thus, we have described a patient with a rare form of 46,XX TDSD caused by a variant in the *WT1* gene. The presented observation illustrates the difficulties of differential diagnosis of intrauterine virilization syndrome in female karyotype.

KEYWORDS: disorders of sex development; virilization; *WT1*; de la Chapelle syndrome; 46,XX testicular disorder of sex development.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин нарушения формирования пола (НФП) объединяет группу врожденных состояний, при которых имеет место несоответствие между хромосомным и (или) гонадным полом и строением половых органов [1]. У млекопитающих дифференцировка пола в период внутриутробного развития является чрезвычайно сложным процессом, затрагивающим поэтапное включение разнообразных транскрипционных факторов, оказывающих как активирующее, так и супрессирующее воздействие. У человека до 6-й недели гестации гонада бипотенциальна, и ее дальнейшая дифференцировка в яичко или яичник зависит от хромосомного пола и происходит на фоне конкурентного взаимодействия так называемых протестикулярных и проовариальных факторов [2]. Ведущая роль в дифференцировке яичка принадлежит транскрипционному фактору SRY. Данный белок, кодируемый одноименным геном на коротком плече Y-хромосомы в локусе Yp11.2, активирует транскрипцию генов группы SOX, прежде всего SOX9, что запускает процессы, инициирующие формирование яичка, а также оказывает репрессивное воздействие на проовариальное развитие [3]. В отсутствие SRY активируются несколько сигнальных путей с участием проовариальных генов, таких как WNT4/RSP01, FOXL2 и RUNX1 [3].

Следует отметить, что наличие кариотипа 46,XX полностью не исключает закладку тестикулярной ткани. В структуре НФП 46,XX выделяют группу тестикулярных и овотестикулярных нарушений, когда при «женском» кариотипе происходит дифференцировка гонад в яичко или овотестис соответственно [4]. Нередко при таких состояниях выявляется транслокация гена SRY, как правило на хромосому X, однако у части пациентов ген SRY отсутствует. Механизм закладки яичка при SRY-негативных формах тестикулярного НФП 46,XX (ТНФП_46,XX) не всегда очевиден. В ряде случаев он может быть объяснен повышенной экспрессией генов, которые в норме активируются SRY, что наблюдается, например, при дупликациях в регуляторной области SOX9 [5]. Между тем причиной ТНФП_46,XX могут быть и патогенные варианты в других генах, отличных от генов группы SOX. К их числу относятся описанные недавно варианты, затрагивающие консервативный C-концевой домен транскрипционного фактора WT1 [6, 7].

Нами представлено описание клинического случая, первоначально расцениваемого как вирильная форма ВДКН, а затем как идиопатическая внутриутробная вирилизация у девочки. Диагноз был уточнен при проведении полноэкзомного секвенирования, при котором был выявлен вариант в гене WT1 с типичной локализацией для ТНФП_46,XX.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребенок от третьей беременности. Роды 2-е срочные, вес — 3460 г, рост — 53 см. Неправильное строение наружных гениталий выявлено при рождении. На 7-е сутки переведена в стационар для обследования, где на основании проявлений вирилизации, данных кариотипа (46,XX) и повышения уровня тестостерона (4,9 нмоль/л) установлен диагноз: ВДКН, вирильная форма. Одна-

ко, учитывая отсутствие электролитных нарушений и нормальный уровень 17ОНП в крови (при скрининге — 3,8 нмоль/л, ретест — 8,6 нмоль/л), от терапии глюкокортикоидами было решено воздержаться.

При стационарном обследовании в возрасте 10 мес была констатирована III ст. вирилизации по Прадеру. ДНК-анализ на ген SRY был отрицательный. При гормональном обследовании: АКТГ — 16,6 пг/мл (0–46), 17ОНП — 0,7 нмоль/л (0,1–2,9), ренин — 5,1 нг/мл/ч (1,9–6,0), кортизол — 159 нмоль/л (130–640), ЛГ — 0,3 Ед/л (0,1–3,9), ФСГ — 4,7 Ед/л (0,6–6,1), тестостерон базальный <0,35 нмоль/л (0,1–0,4), тестостерон на 3-дневной пробе с хорионическим гонадотропином (ХГ) — 3,7 нмоль/л. Полученные результаты позволили исключить ВДКН. Предварительный диагноз: «Дисгенезия гонад? Идиопатическая внутриутробная вирилизация?» В возрасте 1,5 года выполнен 1-й этап феминизирующей пластики. В последующем наблюдалась амбулаторно. При контрольных стационарных обследованиях состояние без существенной динамики.

Повторное обращение в возрасте 11 лет 9 мес в связи с жалобами на увеличение клитора, огрубление голоса. При поступлении: рост — 150 см (SDS роста: 0,35), вес — 44 кг (SDS ИМТ: +0,63). В соматическом статусе без особенностей. Половое развитие по Таннеру В1Р2. Наружные гениталии: гипертрофия головки клитора, половые губы увеличены в размерах, мошонкообразные, вульва не эстрогенизирован, не гиперемирован, визуализируется вход во влагалище, сформированный оперативным путем. Костный возраст: соответствует 11,5 года. При УЗИ органов малого таза определены матка (27*8*13 мм) и яичники (правый 15*10 мм, левый 14*8 мм) без выраженного фолликулярного аппарата. При гормональном обследовании: ЛГ — 8,92 МЕ/л, (0–4,3), ФСГ — 40,07 МЕ/л (0,3–7,8), эстрадиол <36,70 пмоль/л (0–345), тестостерон — 12,76 нмоль/л (0–0,98), дегидроэпиандростерон-сульфат — 0,84 мкмоль/л (0,9–7,3), бета-ХГЧ — 0,24 МЕ/л (0–4,7), СА-125 — 8,96 Ед/мл (0–35), альфафетопrotein — 0,54 МЕд/мл (0–7,29). В качестве вероятной причины внутриутробной вирилизации рассматривался дефицит ароматазы. Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы пациенту была назначена пробная терапия эстрогенами — эстрадиола валерат per os в дозе 1,0 мг — 1 нед., затем 2,0 мг — 1 нед. Гормональные показатели через 2 нед. терапии эстрогенами: ЛГ — 3,4 МЕ/л, ФСГ — 16,4 МЕ/л, эстрадиол — 139,7 пмоль/л, тестостерон — 1,7 нмоль/л. Динамика гормональных показателей свидетельствовала о сохранной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в ответ на лечение эстрогенами.

Для уточнения диагноза проведена молекулярно-генетическая диагностика. После получения информированного согласия родителей произведено выделение геномной ДНК из образца периферической крови пациента с использованием наборов Qiagen. Пробоподготовка включала ультразвуковую фрагментацию геномной ДНК (Covaris S220) и обогащение библиотек фрагментов ДНК последовательностями экзонов с помощью зондов Agilent All Exon v8 по лабораторному протоколу [8]. Секвенирование белок-кодирующих последовательностей осуществлялось методом парно-концевых прочтений на приборе G-400 (MGI Tech) по протоколу

производителя. Для анализа данных использован автоматизированный пайплайн, написанный на языке python3, включающий в себя несколько этапов. Оценку качества секвенирования проводили программой FastQC v0.11.9, разбалансированные основания в начале прочтений были удалены программой BBDuk v38.96. Выравнивание прочтений на референсную сборку генома человека GRCh37/hg19 осуществлялось при помощи bwa-mem2 v2.2.1. Дубликаты были маркированы программой Picard v2.22.4 и исключены из дальнейшего анализа. Коллинг вариантов осуществлялся с помощью bcftools mpileup v1.9 и Strelka2 v2.9.2 с получением файлов формата vcf. Они были нормализованы программой vt normalize v0.5772 и отфильтрованы по целевым ре-

гионам, расширенным на ± 100 пар оснований с каждого конца. Метрики покрытия были получены программой Picard v2.22.4. Аннотация полученных вариантов была реализована при помощи ANNOVAR. Анализ числа копий (инсерций и делеций) проводился с помощью CNVkit, аннотация полученных вариантов числа копий в соответствии с критериями ACMG [9]. Интерпретация клинической значимости выявленных вариантов производилась в соответствии с критериями ACMG [10, 11] с использованием баз данных вариантов и литературных источников. В результате ДНК-анализа у пациента обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена *WT1* (chr11:32413528T>C) в гетерозиготном состоянии (p.Thr479=, NM_024426.6).

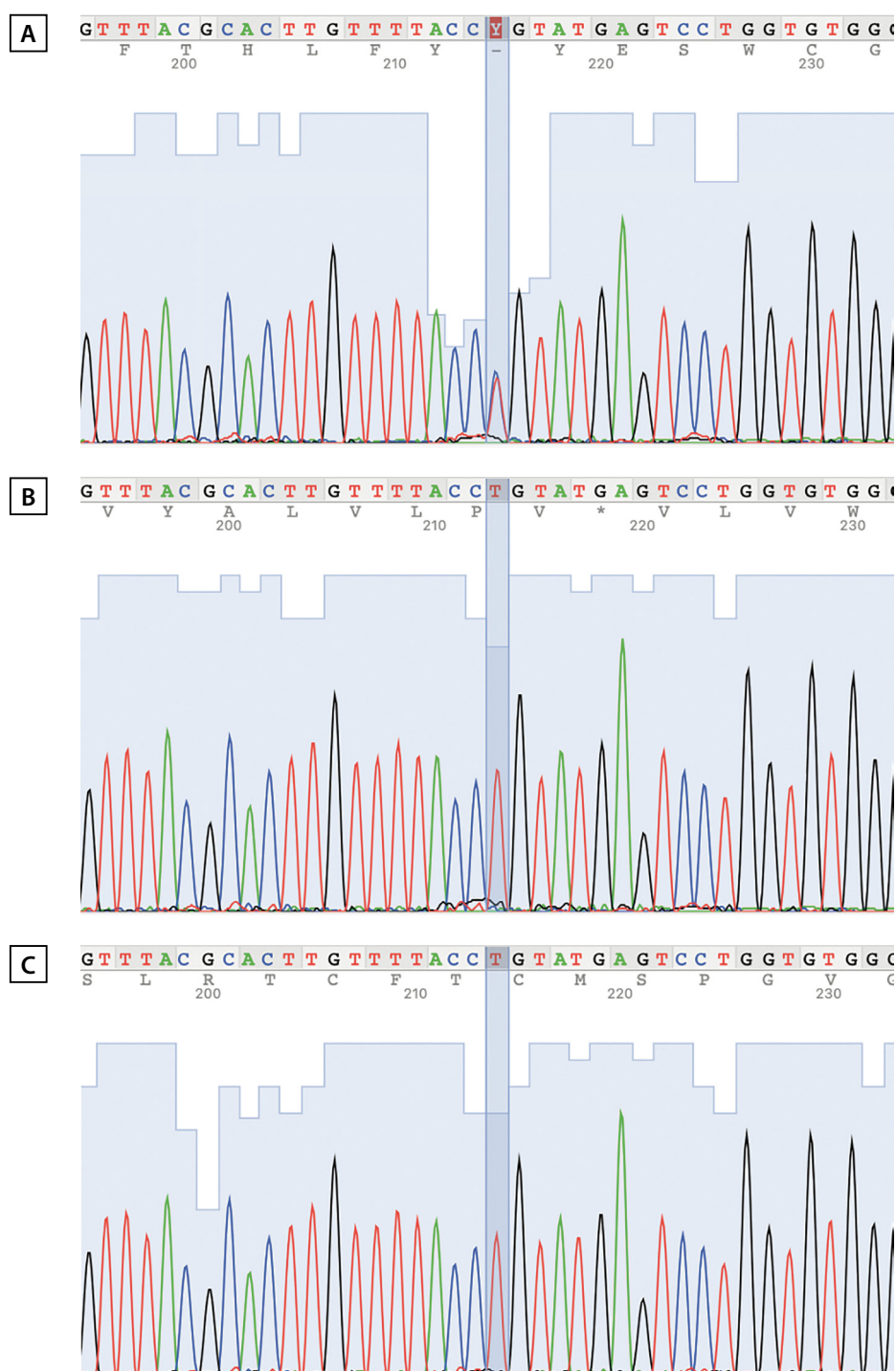


Рисунок 1. Сравнение хроматограмм последовательностей.

A — пациент, B — отец пациента, C — мать пациента.

Праймеры, необходимые для валидации гена *WT1* у родителей, а также для подтверждения найденного варианта у пациента с помощью секвенирования по Сэнгеру, были разработаны с использованием Primer3Plus. ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл с использованием 50x Tertsus полимеразы (Evrogen), 0,5 мкл 50x dNTP, по 1 мкл каждого праймера с концентрацией 10 мкМ и 50 нг геномной ДНК. Полученные ампликоны длиной 582 п.н. очищали с помощью магнитных частиц KAPA HyperPure Beads (Roche). Секвенирование образцов методом Сэнгера проводилось на генетическом анализаторе 3500xL Applied Biosystems в компании «Евроген».

Полученные результаты подтвердили отсутствие мутаций у родителей и позволили установить диагноз ТНФП_XX (рис. 1).

В возрасте 11 лет 10 мес пациентке проведена операция. При лапароскопии тело матки определено по средней линии, в виде соединительнотканного тяжа, маточные трубы не определяются, в латеральных каналах за подвздошными сосудами с обеих сторон визуализированы гонады, правая — 20*10*22 мм, левая — 28*15*25 мм, серой окраски, овальной формы, поверхность гладкая, с окружающими тканями не спаяна. Произведена двусторонняя гонадэктомия. При гистологическом исследовании определена ткань гонад, представленная многочисленными тесно расположенными семенными канальцами, в которых определяются клетки Сертоли, некоторые канальцы атрофированы, гиалинизированы, между канальцами определяются клетки Лейдига. Пациентка выписана на терапии эстрогенами — эстрадиола валерат 0,5 мг/сут с последующим повышением дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное нами наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики НФП. В классификации моногенных форм НФП, предложенной европейскими экспертами, выделяют состояния с избытком андрогенов при женском кариотипе (46,XX DSD with androgen excess) [4], к которым относятся несколько форм ВДКН (гены *CYP21A2*, *CYP11B1*, *HSD3B2*, *POR*), резистентность к глюкокортикоидам (*NR3C1*), резистентность к эстрогенам (*ESR1*) и дефицит ароматазы (*CYP19A1*). ВДКН является, безусловно, самой частой причиной внутриутробной вирилизации у девочек, однако отсутствие повышения 17ОНР в крови при нормальных уровнях кортизола и АКТГ позволили исключить данный диагноз, в том числе его редкие формы. Вирилизация и повышение уровня андрогенов при резистентности к глюкокортикоидам сопровождаются также повышением концентраций кортизола и АКТГ, что не отмечалось при обследовании пациента. Дефект рецептора к эстрогенам (*ESR1*) был также исключен на основании низкого уровня эстрадиола. Что касается дефицита ароматазы, то данный диагноз рассматривался нами как вероятный. В пользу дефицита *CYP19A1* были внутриутробная вирилизация без прогрессии после рождения, повторное повышение уровня андрогенов в период пубертата, неопределяемые концентрации эстрадиола в пубертате и эстроген-зависимое снижение уровней тестостерона и гонадотропинов. Между тем некоторые признаки

не укладывались в дефицит ароматазы, прежде всего — отсутствие увеличенных поликистозных яичников и незначительное повышение уровней гонадотропинов. Дифференциально-диагностический поиск был завершен при проведении полноэкзомного секвенирования — выявлен патогенный вариант в гене *WT1*, ассоциированный с ТНФП_46,XX.

Ген *WT1* был локализован на коротком плече 11-й хромосомы в участке 11p13 в процессе картирования региона, делецированного при опухоли Вильмса (Wilms tumor) [12]. Белок WT1 имеет 4 основные изоформы, насчитывающие от 502 до 522 аминокислотных остатков, и представляет собой содержащий цинковые пальцы ДНК-связывающий белок (zinc finger protein), функционально являющийся транскрипционным активатором или репрессором в зависимости от тканевого или хромосомного контекста [13]. WT1 играет важную роль в процессе эмбрионального развития мочеполовой системы и мезотелиальных тканей [14], и нарушения его функции ассоциированы с широким спектром врожденной патологии почек и НФП. Герминальные мутации в гене *WT1* описаны при опухоли Вильмса, тип 1 [15], синдроме Дениса-Драша (сочетание опухоли Вильмса, НФП 46,XY и гломерулонефрита) [16], синдроме Фрезье (сочетание дисгенезии гонад при кариотипе 46,XY и гломерулонефрита) [17], нефротическом синдроме, тип 4 [18], и синдроме Мичем (НФП 46,XY, врожденная диафрагмальная грыжа и возможное сочетание с удвоением влагалища, пороком сердца и легких) [19].

Патогенные варианты в гене *WT1* как причина ТНФП_46,XX были описаны совсем недавно. Eozenou с соавт. при обследовании 78 пациентов с SRY-негативными тестикулярными или овотестикулярными НФП при кариотипе 46,XX выявили 7 случаев заболевания, обусловленных патогенными *de novo* вариантами в гене *WT1* [6]. Из 4 пациентов с ТНФП_46,XX у 3 была IV степень вирилизации по Прадеру, и гонады (дисгенетичные яички) в брюшной полости, тогда как еще в 1 случае было правильное мужское строение наружных гениталий, и яички определялись в мошонке [6]. Примечательно, что все выявленные авторами патогенные варианты в гене *WT1* затрагивали последовательность последнего 10-го экзона, что приводило (как было доказано *in vitro*), к нарушению структурной стабильности 4-го цинкового пальца (ZF4) белка WT1 [6]. Полученные экспериментальные данные позволяют предполагать, что такие нарушения функции ZF4 приводят к относительной активации сигналинга с участием протестикулярных транскрипционных факторов (в сравнении с проовариальными), что и объясняет формирование фенотипа ТНФП_46,XX в процессе внутриутробного развития [6].

Обнаруженный нами в ходе диагностического поиска вариант *WT1*(NM_024426.6): c.1437A>G был ранее описан Sirokha с соавт., которые диагностировали ТНФП_46,XX у пациента с двойственным строением наружных гениталий (2-я стадия по Прадеру) и двусторонним крипторхизмом [7]. Как и в представленном нами наблюдении, авторами было отмечено повышение тестостерона в ответ на стимуляцию ХГ. Особенностью замены c.1437A>G является то, что такой вариант аннотируется при первичном биоинформатическом анализе как синонимичный p.Thr479= (кодона ACA и ACG в положении

479 соответствуют треонину) и, как следствие, может интерпретироваться как доброкачественный. Между тем геномная позиция hg19_chr11:32413528 соответствует предпоследней нуклеотиду одного из альтернативных экзонов гена *WT1*, и замена с.1437A>G приводит к нарушению консервативного донорного сайта сплайсинга, результатом чего, как было доказано *in vitro* [7], является удержание интрона 9 в молекуле мРНК и потеря последовательности цинкового пальца ZF4, которая в норме кодируется экзоном 10. Можно отметить, что молекулярный патогенез в результате замены с.1437A>G (дисфункция ZF4) такой же, как и при описанных ранее вариантах, ассоциированных с ТНФП_46,XX [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые в отечественной литературе нами описан случай ТНФП_46 XX, обусловленного вариантом в гене *WT1*. Представленное наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации при женском кариотипе, проведение которой требует исключения ТНФП_46,XX, в том числе SRY-негативных форм. Выявленная нами однонуклеотидная замена в гене *WT1* под-

черкивает также необходимость более пристального внимания к т.н. доброкачественным вариантам (в т.ч. синонимичным), которые не встречаются или встречаются крайне редко в референсных базах данных как казуативные. Часть из них может оказывать влияние на сплайсинг, что должно учитываться при выборе соответствующих программных модулей в процессе проведения биоинформатического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Capel B. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):675-689. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.60>
- Gonen N, Lovell-Badge R. The regulation of Sox9 expression in the gonad. *Curr Top Dev Biol.* 2019;134:223-252. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.01.004>
- Nicol B, Grimm SA, Chalmel F, Lecluze E, Pannetier M, et al. RUNX1 maintains the identity of the fetal ovary through an interplay with FOXL2. *Nat Commun.* 2019;10(1):5116. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13060-1>
- Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, et al; The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):R197-R206. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0256>
- Hyon C, Chantot-Bastaraud S, Harbuz R, Bhouri R, Perrot N, et al. Refining the regulatory region upstream of SOX9 associated with 46,XX testicular disorders of Sex Development (DSD). *Am J Med Genet A.* 2015;167A(8):1851-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37101>
- Eozenou C, Gonen N, Touzon MS, Jorgensen A, Yatsenko SA, et al. Testis formation in XX individuals resulting from novel pathogenic variants in Wilms' tumor 1 (*WT1*) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(24):13680-13688. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1921676117>
- Sirokha D, Gorodna O, Vitrenko Y, Zelinska N, Ploski R, et al. A Novel *WT1* Mutation Identified in a 46,XX Testicular/Ovotesticular DSD Patient Results in the Retention of Intron 9. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1248. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10121248>
- Belova V, Pavlova A, Afasizhev R, Moskalenko V, Korzhanova M, et al. System analysis of the sequencing quality of human whole exome samples on BGI NGS platform. *Sci Rep.* 2022;12(1):609. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04526-8>
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680-5. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>
- 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>
- 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. — 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Rose EA, Glaser T, Jones C, Smith CL, Lewis WH, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell.* 1990;60(3):495-508. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90600-j](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90600-j)
- Hossain A, Saunders GF. The human sex-determining gene SRY is a direct target of *WT1*. *J Biol Chem.* 2001;276(20):16817-23. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M009056200>
- Wagner KD, Wagner N, Schley G, Theres H, Scholz H. The Wilms' tumor suppressor *Wt1* encodes a transcriptional activator of the class IV POU-domain factor *Pou4f2* (*Brn-3b*). *Gene.* 2003;305(2):217-23. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)01231-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)01231-3)
- Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. *WT1* mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature.* 1991;353(6343):431-4. doi: <https://doi.org/10.1038/353431a0>
- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell.* 1991;67(2):437-47. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90194-4)
- Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Gaubler F, et al. Donor splice-site mutations in *WT1* are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(4):467-70. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1297-467>
- Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, et al. Identification of constitutional *WT1* mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):824-33. doi: <https://doi.org/10.1086/301806>
- Suri M, Kelehan P, O'Neill D, Vadayar S, Grant J, et al. *WT1* mutations in Meacham syndrome suggest a coelomic mesothelial origin of the cardiac and diaphragmatic malformations. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(19):2312-20. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31924>

Рукопись получена: 24.02.2024. Одобрена к публикации: 02.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Петрайкина Елена Ефимовна**, д.м.н. [Elena E. Petryaykina, MD, PhD]; адрес: 119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 1 [address: 117 bldg. 1 Leninsky Prospekt, 119571 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Воронцова Инна Геннадьевна [Inna G. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 7829-546; 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

Демина Елена Степановна [Elena S. Demina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 8235-4652; e-mail: demina_elena72@mail.ru

Тюльпакوف 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

Василиадис Юлия Андреевна [Iuliia A. Vasiliadis]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2863-1659>; SPIN-код: 4220-2168; e-mail: julia.vasiliadis@gmail.com

Самитова Алина Фаритовна [Alina F. Samitova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8941-7034>; SPIN-код: 2546-2793; e-mail: alinasamitova16@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Буянова А.А., Воронцова И.Г., Самитова А.Ф., Василиадис Ю.А., Петрайкина Е.Е., Демина Е.С., Тюльпакوف А.Н. Случай тестикулярного нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX, обусловленный мнимым синонимичным вариантом в гене WT1: трудности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации у девочки // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 60-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13436>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buyanova AA, Vorontsova IG, Samitova AF, Vasiliadis YuA, Petryaykina EE, Demina ES, Tiulpakov AN. A case of 46,XX testicular disorders of sex development due to an apparent synonymous variant in the WT1 gene: difficulties of differential diagnosis of intrauterine virilization syndrome in a girl. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):60-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13436>

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА АРОМАТАЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ГОРМОНОМ РОСТА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ РОСТОВОГО ПРОГНОЗА У ПОДРОСТКА 14 ЛЕТ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КРАНИОФАРИНГИОМЫ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Н.А. Мазеркина^{1*}, С.К. Горелышев¹, А.Н. Саватеев², Н.А. Стребкова³, А.Л. Калинин³

¹Центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

²АО «Деловой центр нейрохирургии». Центр «Гамма-нож», Москва, Россия

³Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В статье описывается первый опыт успешного применения гормона роста (ГР) в сочетании с ингибитором ароматазы (ИА) у мальчика 14 лет. В возрасте 7 лет у него появились головные боли с тошнотой и рвотой, на МРТ была выявлена краниофарингиома (КФ). Была установлена система Оммайя и проведена лучевая терапия. В результате лечения развился дефицит гормона роста (ГР) и вторичный гипотиреоз. В 9 лет появились признаки полового созревания. Темпы роста до 14 лет оставались удовлетворительными. В 14 лет скорость роста замедлилась, что послужило причиной обращения. При обследовании костный возраст составил 16 лет, ожидаемый конечный рост без терапии — 162 см. Учитывая плохой ростовой прогноз, был назначен ИА анастрозол в сочетании с ГР. В течение двух лет терапии прибавка в росте составила 12,5 см. Данное наблюдение показывает, что нормальные темпы роста у больных с КФ не свидетельствуют о сохранной соматотропной функции гипофиза. При сохранной половой функции может наблюдаться раннее или преждевременное половое созревание. В таких случаях, помимо ГР, могут назначаться ИА — препараты, тормозящие закрытие зон роста. Терапия ГР в сочетании с ИА высокоэффективна и безопасна у пациентов с дефицитом ГР после лечения КФ в период полового созревания и позволяет достичь хороших ростовых показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: краниофарингиома; гормон роста; дефицит гормона роста; ингибитор ароматазы.

FIRST EXPERIENCE USING AN AROMATASE INHIBITOR IN COMBINATION WITH GROWTH HORMONE TO IMPROVE GROWTH PROGNOSIS IN A 14-YEAR-OLD BOY WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY AFTER TREATMENT OF CRANIOPHARYNGIOMA. A CASE-REPORT

© Nadia A. Mazerkina^{1*}, Sergey K. Gorelyshev, Alexander N. Savateev, Natalia A. Strebkova, Alexey L. Kalinin

¹National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

²Gamma knife Centre, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This article describes the first experience of successful use of growth hormone (GH) in combination with an aromatase inhibitor (AI), in a 14-year-old boy. At the age of 7, he presented with headaches, nausea and vomiting, and MRI revealed a craniopharyngioma (CP). An Ommaya system was implanted, and radiation therapy was performed. As a result of treatment, GH deficiency and secondary hypothyroidism developed. At age 9 years, signs of puberty appeared. Growth rate remained satisfactory until the age of 14 years. At the age of 14 growth rate slowed down, which was the reason for appointment. Upon examination, the bone age was 16 years and the projected final height without therapy was 162 cm. Given the poor growth prognosis, IA anastrozole in combination with GH was prescribed. During two years of therapy the growth gain amounted to 12.5 cm. This observation demonstrates that normal growth rates in patients with CP do not indicate preserved somatotrophic function of the pituitary gland. With preserved sexual function, early or premature puberty may be observed. In such cases, IA can be prescribed in addition to GH — these are medications that inhibit the closure of growth. GH therapy in combination with IA is highly effective and safe in patients with GH deficiency after treatment of KF during puberty and allows to achieve good growth parameters.

KEYWORDS: craniopharyngioma; growth hormone; growth hormone deficiency; aromatase inhibitor.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рост у детей остается важным показателем здоровья и социальной адаптации. После лечения опухолей мозга может наблюдаться задержка роста, обусловленная дефицитом ГР и нарушением полового созревания. Своевременная диагностика таких состояний и назначение адекватной терапии позволяют достичь удовлетворительных показателей конечного роста.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В возрасте 7 лет у мальчика появились головные боли с тошнотой и рвотой. Он был обследован, при МРТ выявлена краниофарингиома (КФ) (рис. 1а). Была проведена операция — биопсия опухоли и установка системы Оммайя с эвакуацией кистозного содержимого с последующей протонотерапией. После лечения развился вторичный гипотиреоз, по поводу которого назначена заместительная терапия препаратом левотироксина.

В дальнейшем пациент находился под наблюдением нейрохирурга (рецидива опухоли не было, рис. 1б) и эндокринолога по месту жительства. Исследование функции ГР не проводилось в связи с нормальными темпами роста (рис. 2). В 14 лет рост замедлился до 2 см в год, что послужило причиной обращения к эндокринологу в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследований

При осмотре в 14,0 лет: рост — 157,5 см (SDS роста=-0,82), рост родителей: мама — 165 см, папа — 175 см, целевой рост — 176,5 см. Получает Л-тироксин 75 мкг в сутки. Половое развитие по Таннеру — 4, объем тестикул — 15 мл. Со слов, первые симптомы полового созревания появились в 9 лет. Костный возраст — 16 лет (рис. 3). В анализе крови на гормоны (табл. 1) все

показатели в пределах нормы, кроме уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — 130 нг/мл (SDS ИФР-1 составил -2,3). Ожидаемый конечный рост без терапии — 162 см.

Лечение

Учитывая неудовлетворительный ростовой прогноз, наличие дефицита ГР в исходе лечения КФ, пациенту была назначена заместительная терапия ГР в дозе 0,033 мг на кг массы тела в сутки в сочетании с ИА с целью замедления костного созревания анастрозолом 1 мг в сутки. Проводился контроль гормональных показателей (табл. 1), биохимического и общего анализов крови. Из побочных эффектов отмечалось появление угревой сыпи на лице, а также повышение уровня гемоглобина до 175 г/л (табл. 1) при гематокрите 56%, в дальнейшем на фоне терапии уровень гемоглобина нормализовался.

Исход и результаты последующего наблюдения

Данную терапию пациент получал в течение двух лет, на этом фоне вырос со 157,5 до 170 см (на 12,5 см) (рис. 2). В настоящее время пациент продолжает получать терапию, данных о его конечном росте пока нет.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

КФ — доброкачественные опухоли, удаление которых приводит к пангипопитуитаризму у 61–100% пациентов [1, 2]. В описанном нами случае опухоль имела преимущественно кистозное строение, в связи с чем ее удаление не проводилось, стереотаксически была установлена система Оммайя с последующей эвакуацией кистозного содержимого и протонотерапией. Облучение после операции также вызывает дефицит гормонов гипофиза. Наиболее чувствительной к повреждающему воздействию является функция ГР [3]. Учитывая наличие у пациента гипотиреоза, сопутствующий дефицит

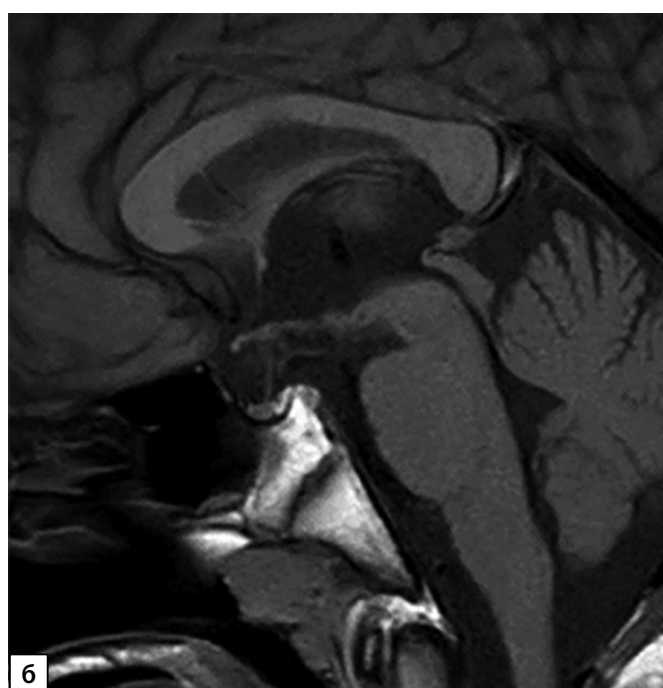
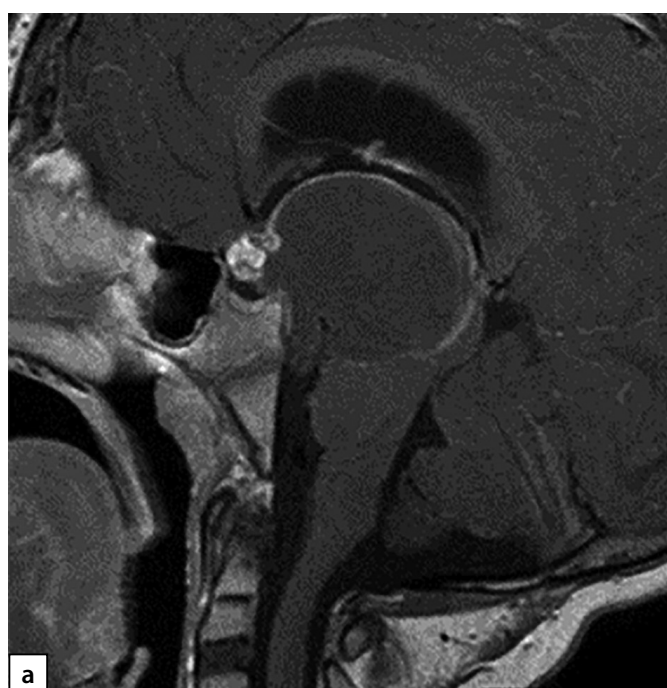


Рисунок 1. МРТ пациента с КФ (а — до операции, б — на момент обращения).

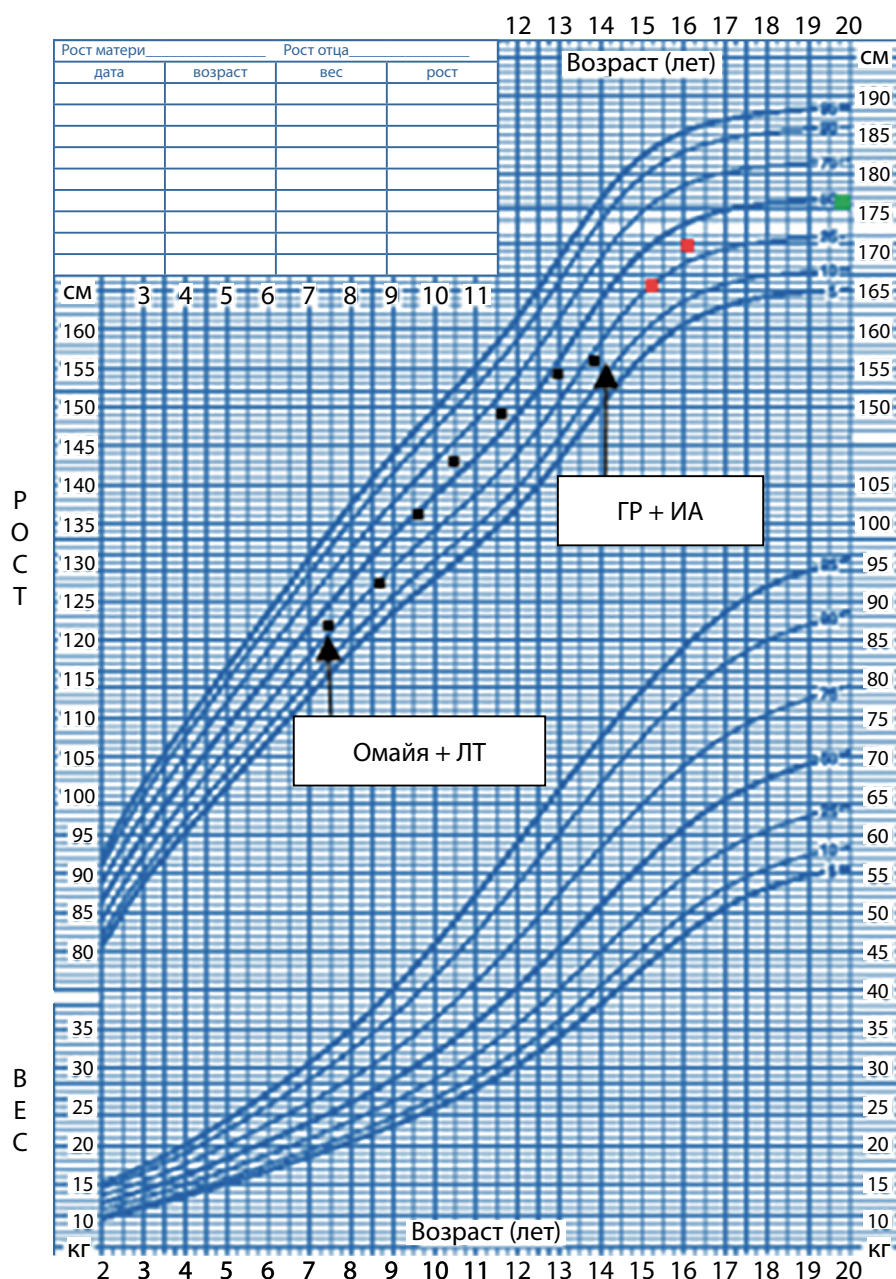


Рисунок 2. Ростовая кривая пациента до и после назначения ИА.

ГР не вызывал сомнений, в связи с чем стимуляционные тесты для исследования функции ГР пациенту не проводились. ИФР-1 отражает суммарную секрецию ГР, его нормативные значения зависят от возраста и стадии полового созревания [4]. В данном клиническом случае сниженный уровень ИФР-1 также свидетельствовал о дефиците ГР у пациента.

Безопасность терапии ГР у пациентов с различными опухолями мозга, в частности КФ, остается предметом дискуссии, хотя на сегодняшний день не выявлено увеличения частоты рецидивов на фоне лечения [5]. Так, в наиболее крупной международной базе данных KIGS, куда включен 1381 пациент с КФ, частота рецидивов составила 11,9%, что не выше, чем у пациентов, не получавших ГР [6].

Несмотря на дефицит ГР, часть больных может хорошо расти за счет других факторов, а именно за счет повышенной биодоступности ИФР-1 [1], но с течением времени скорость роста обычно снижается. Поэтому оценка

функции ГР и ростового прогноза с назначением при необходимости заместительной терапии должна проводиться у всех пациентов с КФ независимо от темпов роста.

Критическим периодом, когда исчерпывается эффективность рост-стимулирующего действия ГР ввиду закрытия зон роста под воздействием половых стероидов, является период полового созревания. После лечения КФ у большинства пациентов отмечается сопутствующий гипогонадизм. В этих случаях заместительную терапию половыми гормонами можно начинать в любом возрасте, когда рост пациента достиг удовлетворительных показателей. У пациентов с сохранной половой функцией рост-стимулирующая терапия ГР ограничена по времени.

Одним из последствий облучения при различных опухолях мозга может быть раннее или преждевременное половое созревание (в том числе и при КФ, если сохранна половая функция), пубертат в среднем



Рисунок 3. Костный возраст (16 лет) пациента до терапии.

Таблица 1. Уровни показателей крови у пациента до и на фоне назначения ГР с ИА

Показатели крови	До назначения ГР и ИА	На фоне приема ГР и ИА	Норма
ТТГ, мЕд/л	0,01	0,03	0,4–4,0
свТ4, пМоль/л	15,6	16,5	10,7–18,4
кортизол, нМоль/л	385	512	101–536
пролактин, мЕд/л	132	214	85–328
ЛГ, мЕд/л	3,0	10	0–7
ФСГ, мЕд/л	3,45	4,3	1,4–7,5
тестостерон, нМоль/л	28,0	36	0,31–18,5
ИФР-1, нг/мл	130	583	177–607
гемоглобин, г/л	128	175	120–160

наступает на 2 года раньше, чем в общей популяции [7]. Скорость роста в таких случаях может быть нормальной, но пациенты не реализуют свой ростовой скачок в период полового созревания, и вследствие этого конечный рост может быть низким, особенно у пациентов с сопутствующим дефицитом ГР, как в описанном нами случае.

С целью замедления костного созревания в таких случаях возможно назначение аналогов гонадолиберина, однако это приводит к развитию гипогонадизма [8].

В различных исследованиях было показано, что среди половых гормонов именно эстрогены оказывают основное влияние на костное созревание [9]. Эстрогены уменьшают количество клеток — предшественников хондроцитов в фазе покоя, способствуя стабильности структуры хряща [10]. Таким образом блокада эстрогенов может задерживать костное созревание, не вызывая гипогонадизма у подростков мужского пола [11]. Эстрогены синтезируются из те-

стостерона путем ароматизации с помощью фермента ароматазы. Поэтому назначение ИА блокирует синтез эстрогенов в организме, и таким образом замедляется закрытие зон роста.

На фоне терапии по принципам обратной связи может повышаться секреция ЛГ и тестостерона, что мы и видели у нашего пациента. Повышение уровня тестостерона привело к появлению угревой сыпи и повышению уровня гемоглобина [12]. Данная терапия позволила увеличить скорость роста пациента с 2 см в год до 6 см в год, в целом за два года лечения прибавка в росте составила 12,5 см.

В литературе данные об эффективности терапии БА достаточно разнородны. В недавнем кохрановском обзоре, анализировавшем 4 исследования в совокупности 84 пациентов с различными формами низкорослости (дефицит ГР, идиопатическая низкорослость, конституциональная задержка роста и пубертата), несмотря на то, что прогнозируемый конечный рост увеличился

на 5,1–6,1 см во всех исследованиях по сравнению с контрольной группой, улучшений конечного роста не было [13]. Правда, конечный рост анализировался в двух исследованиях из четырех. В одном из последних метаанализов, анализирующих эффективность БА и аналогов гонадолиберина в монотерапии у пациентов с идиопатической низкорослостью, прибавка конечного роста на фоне БА составила 4,9 см [14]. У нашего пациента конечный рост улучшился со 162 до 170 см, такой хороший эффект обусловлен, вероятно, комбинированной терапией ГР и БА у пациента с соматотропной недостаточностью.

В опубликованной на сегодняшний день литературе нет сообщений о применении ИА в сочетании с ГР у детей с опухолью мозга, в том числе при КФ.

В настоящее время мальчик продолжает получать терапию ГР и ИА, данных о его конечном росте пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормальные темпы роста у пациентов с КФ не свидетельствуют о сохранности функции ГР. При сохранной половой функции может наблюдаться раннее или преждевременное половое созревание. В таких случаях, помимо ГР, могут назначаться ИА — препараты, тормозящие закрытие зон роста. Терапия ГР в сочетании с ИА высокоэффективна и безопасна у пациентов с дефицитом ГР после лечения КФ в период полового созревания и позволяет достичь хороших ростовых показателей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГР — гормон роста

КФ — краниофарингиома

ИА — ингибиторы ароматазы

ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1

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. Мазеркина Н.А. — сбор и обработка материала, интерпретация результатов, написание текста, подготовка рукописи; Горелышев С.К. — критическая интерпретация результатов, внесение существенной правки, одобрение финальной версии; Саватеев А.Н. — подготовка рукописи; Калинин А.Л. — интерпретация результатов, подготовка рукописи, внесение существенной правки; Стребкова Н.А. — интерпретация результатов, подготовка рукописи, внесение существенной правки.

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

Согласие пациента. Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в этом журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мазеркина Н.А. Соматотропная функция гипофиза и периферические ростовые факторы у детей с краниофарингиомой — Дисс. на соискание уч. ст. к.м.н., Москва, 1996. [Mazerkina N.A. Somatotrophic function and peripheral growth factors in children with craniopharyngioma, Ph.D. thesis. Moscow, 1996]
2. Müller HL. Consequences of Craniopharyngioma Surgery in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1981–1991. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0174>
3. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — Ид-во «ИндексПринт», Москва, 1998. [Dedov II, Tiulpakov AN, Peterkova VA. Growth hormone deficiency. IndexPrint, Moscow, 1998]
4. Caputo M, Pigni S, Agosti E, et al. Regulation of GH and GH Signaling by Nutrients. *Cells.* 2021;10(6):1376. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10061376>
5. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: A critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0873>
6. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, et al. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(12):3287–3301. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac517>
7. Oberfield SE, Sklar CA. Endocrine sequelae in survivors of childhood cancer. *Adolesc Med.* 2002
8. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.003>
9. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen Resistance Caused by a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene in a Man. *N Engl J Med.* 1994. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311604>
10. Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, et al. Catch-Up Growth Is Associated with Delayed Senescence of the Growth Plate in Rabbits. *Pediatr Res.* 2001;50(5):618–623. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-200111000-00014>
11. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, et al. Randomized Trial of Aromatase Inhibitors, Growth Hormone, or Combination in Pubertal Boys with Idiopathic, Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4984–4993. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2891>
12. de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: Effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-93>
13. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010888.pub2>
14. Wang S, Wu Z, Chen Y, et al. Comparative efficacy of aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone analogue in increasing final height of idiopathic short stature boys: a network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1167351>

Рукопись получена: 26.03.2024. Одобрена к публикации: 21.05.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Мазеркина Надежда Александровна, д.м.н., профессор [Nadia A. Mazerkina MD, PhD, Professor];
адрес: 125047, Москва, 1 Тверская-Ямская, 16 [address: 16, 4 Tverskaya-Yamskaya, 125047, Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>; SPIN-код: 1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru

Горелышев Сергей Кириллович, д.м.н., профессор [Sergey K. Gorelyshev, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>; SPIN-код: 6686-3132

Саватеев Александр Николаевич, к.м.н. [Alexander N. Savateev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-1202>;
SPIN-код: 4505-7703

Калинин Алексей Леонидович, к.м.н. [Alexey L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>

Стребкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Strebkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-5347>

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазеркина Н.А., Саватеев А.Н., Горелышев С.К., Стребкова Н.А., Калинин А.Л. Первый опыт применения ингибитора ароматазы в сочетании с гормоном роста с целью улучшения ростового прогноза у подростка 14 лет с дефицитом гормона роста после лечения краниофарингиомы. Описание клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 66-71. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13446>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazerkina NA, Gorelyshev SK, Savateev AN, Strebkova NA, Kalinin AL. First experience using an aromatase inhibitor in combination with growth hormone to improve growth prognosis in a 14-year-old boy with growth hormone deficiency after treatment of craniopharyngioma. A case-report. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):66-71. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13446>

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.О. Корчагина^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, М.С. Шеремета¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринной системы. ДРЩЖ составляет 90–95% случаев рака щитовидной железы (ЩЖ) и преобладает среди женского населения во всех возрастных группах. Хирургическое вмешательство — стандартный метод лечения пациентов с ДРЩЖ, за которым по показаниям следует терапия радиоактивным йодом (РЙТ). После основного лечения пациенты получают терапию тиреоидными гормонами в различном режиме — в виде заместительной или супрессивной терапии.

На протяжении многих лет изучают влияние РЙТ на здоровье пациентов с ДРЩЖ. Были выявлены вторичные осложнения, обусловленные накоплением ¹³¹I в органах и тканях, а также непосредственным участием некоторых органов в метаболизме соединений, содержащих ¹³¹I, и его выведении. В связи с тем, что ДРЩЖ нередко выявляют у молодых пациенток, репродуктивное здоровье на фоне РЙТ также стало предметом многочисленных исследований.

Настоящий обзор литературы обобщает данные о влиянии РЙТ на репродуктивное здоровье женщин с ДРЩЖ, что позволяет определить траекторию для дальнейших исследований в этой области и необходимость изменения тактики ведения пациенток, в том числе с учетом планирования беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; терапия радиоактивным йодом; осложнения; репродуктивная функция; овариальный резерв; фертильность.

FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER RADIOIODINE THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

© Maria O. Korchagina^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Marina S. Sheremeta¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

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

Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most common endocrine cancer, accounting for 90–95% of thyroid malignancy and predominant in the female population of all age groups. Surgery is the standard primary treatment for patients with DTC, followed by radioactive iodine therapy (RAIT) when indicated. After the main treatment, patients receive thyroid hormone therapy in a variety of regimens, either as a replacement therapy or as a therapy intended to suppress secretion of thyroid-stimulating hormone (TSH).

The impact of RAIT on the health of individuals with DTC has been studied for years. The accumulation of ¹³¹I in organs and tissues, as well as some organs' direct involvement in the metabolism of ¹³¹I-containing substances and its excretion, can lead to secondary complications. Reproductive health in the context of RAIT has also been a popular research topic because DTC is frequently found in young individuals.

We may identify a direction for future study in this field and the requirement for adjustments in patient management thanks to the data summarized in this review on the effect of RAIT for DTC on female reproductive health.

KEYWORDS: differentiated thyroid carcinoma; radioiodine therapy; complications; reproductive function; ovarian reserve; fertility.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование эндокринной системы. По данным Международного агентства по изучению рака, заболеваемость РЩЖ в Российской Федерации на 2020 г. составила 10,7 случая на 100 000 женщин (5-е место среди злокачественных новообразований различных локализаций у женщин) и 2,6 случая на 100 000 мужчин (20-е место среди злока-

чественных новообразований различных локализаций у мужчин) [1]. Дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) — самый часто встречаемый вариант РЩЖ, представляющий собой карциному из фолликулярных клеток. Папиллярный и фолликулярный РЩЖ — наиболее распространенные гистотипы ДРЩЖ, встречающиеся приблизительно в 80 и 15% случаев соответственно [2]. В последние десятилетия благодаря улучшению методов диагностики возросла выявляемость ДРЩЖ. Как правило, новые случаи представлены папиллярным раком, причем у женщин

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

он выявляется в 2,5–3 раза чаще, чем у мужчин. Смертность от ДРЩЖ остается низкой, а 5-летняя выживаемость при условии своевременного обнаружения и качественно оказанной медицинской помощи достигает 95% [3].

ЛЕЧЕНИЕ ДРЩЖ

Хирургическое лечение в различном объеме — стандартный метод лечения ДРЩЖ. В настоящее время такой подход рекомендован с целью повышения выживаемости при IV, V и VI категории (Bethesda Thyroid Classification, 2009) цитологического заключения пунктата, полученного в ходе тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) [4]. После хирургического лечения пациенты проходят стадирование послеоперационного риска рецидива на основании рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, 2015 г.) для определения дальнейшей тактики ведения. В настоящее время использование послеоперационной терапии радиоактивным йодом (РЙТ) при ДРЩЖ осуществляется в соответствии со стратификацией риска рецидива заболевания. РЙТ — неотъемлемая часть лечения пациентов с высоким риском рецидива, улучшающая общую и безрецидивную выживаемость. Также РЙТ в индивидуальном порядке может быть рассмотрена у пациентов промежуточного риска. Посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела (СВТ) позволяет выявить наличие и установить объем остаточной тиреоидной ткани, а также обнаружить метастазы ДРЩЖ, способствуя завершению стадирования заболевания и определяя дальнейшее ведение пациента [5]. После основного лечения назначаются тиреоидные гормоны с заместительной или супрессивной целью в зависимости от группы риска рецидива [6, 7].

Таким образом, ведение пациентов с ДРЩЖ зависит от результатов цитологического исследования, размеров опухоли, стадии заболевания и рисков рецидива. Стандартная схема комбинированного лечения ДРЩЖ включает тиреоидэктомию (ТЭ), РЙТ и супрессивную терапию.

ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ ПО ПОВОДУ ДРЩЖ

В 2022 г. в консенсусе Европейской тиреоидной ассоциации (ETA), Американской тиреоидной ассоциации (ATA), Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) было определено три цели терапии ^{131}I : абляция остаточной тиреоидной ткани (как правило, так называют первое введение ^{131}I), адъювантное лечение, лечение известного заболевания [8]. Для обеспечения эффективности РЙТ пациент проходит специальную подготовку, направленную на повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) более 30 мЕД/л [9]. ТТГ — главный туморотропный фактор, экспрессия натрий-йодидного симпортера (НЙС), белка — переносчика йода, в основном регулируется им. ТТГ повышает концентрацию НЙС на базолатеральной мембране тиреоцита, что в свою очередь повышает захват радиоактивного йода, обнаружение и деструкцию остаточной тиреоидной

ткани или метастатических очагов. Повысить ТТГ можно эндогенно — путем отмены гормонов ЩЖ за 4 недели до РЙТ, тогда пациент находится в состоянии гипотиреоза, и экзогенно — путем введения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ). У обоих методов подготовки есть свои недостатки: первый приводит к развитию клинической картины гипотиреоза, значимо снижая качество жизни пациентов и способствуя нарушению психического и физического здоровья, а один из главных недостатков второго — высокая стоимость [10].

ВТОРИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РЙТ

РЙТ при ДРЩЖ может быть сопряжена с развитием ряда осложнений. Потенциальные вторичные осложнения РЙТ можно разделить на группы в зависимости от времени возникновения/длительности сохранения и от частоты возникновения. У пациентов могут наблюдаться диспепсические явления, дисгевзия, радиационный тиреоидит, реактивные изменения кожи в области ЩЖ, слизистой глотки и гортани, сиалоаденит, облитерация слезоотводящих путей с развитием эпифоры, сухой кератоконъюнктивит, острый гастрит, кариес, лекарственное поражение печени, миелосупрессия, дисфункция яичников (ДЯ), снижение овариального резерва, гипоспермия. Более редкие осложнения включают язвенный цистит, паротит, алопецию, нарушение легочной функции, постлучевой пневмонит, радиационно-индуцированный фиброз легких, вторичный рак [9, 11, 12].

Наиболее частое раннее осложнение — нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающее, как правило, в течение первых 48 часов после РЙТ [13]. На втором месте — боль и отек в области шеи, развивающиеся в те же сроки. Еще одно осложнение — транзиторный сиалоаденит, сопровождающийся припухлостью, дискомфортом, болью в области слюнных желез, чаще околоушных и поднижнечелюстных [14]. Развитие ранних осложнений обусловлено тем, что ^{131}I или накапливается в органах благодаря наличию в них НЙС, как в случае остаточной ткани ЩЖ и слюнных желез, или выводится ими, как в случае ЖКТ [15]. К факторам риска по развитию ранних осложнений относят высокую активность ^{131}I (100 мКи и более), длительный гипотиреоз и поражение лимфатических узлов [9, 16].

Потенциальные поздние осложнения включают поражение слюнных желез, облитерацию слезоотводящих путей и сухой кератоконъюнктивит, заболевания ЖКТ, поражение легких (у пациентов с легочными метастазами), стойкое подавление функции костного мозга, хроническую азоосперию и гипосперию, ранее наступление менопаузы и другие [9, 17, 18]. Одно из наиболее частых поздних осложнений РЙТ по поводу ДРЩЖ — поражение слюнных желез с развитием хронического сиалоаденита и ксеростомии, при этом уже после первой РЙТ наблюдаются изменения в секреторной функции слюнных желез [19–21].

Как правило, существует корреляция между активностью, количеством курсов РЙТ и развитием осложнений: чем выше доза ^{131}I , получаемая пациентом, тем выше риск развития вторичных осложнений [9, 22–25]. Безусловно, ожидаемая польза РЙТ оправдывает риски, связанные

с ее применением, однако необходимость в изучении возможных вторичных осложнений, предикторов их развития, а также разработка мер их профилактики неоспорима.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН С ДРЦЖ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИТ. ПЕРВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первые наблюдения о влиянии РИТ на функцию яичников были сделаны в 1949 г., почти сразу после внедрения ^{131}I в качестве метода лечения РЩЖ. Trunnell и Marinelli зарегистрировали развитие аменореи, сопровождающейся приливами, у трех женщин репродуктивного возраста с ранее регулярным менструальным циклом (МЦ). Кумулятивные дозы составили 90–458 мКи. Были выдвинуты предположения, что данные осложнения возникли в результате повреждения ткани яичников циркулирующим в крови ^{131}I , поскольку сами яичники неспособны накапливать ^{131}I [26]. Похожие наблюдения сделали Dobyns и Maloof: у двух из четырех пациенток 38 лет наблюдалась ДЯ. У одной аменорея развилась после введения 250 мКи ^{131}I , у другой — после введения 140 мКи, при этом повышение уровня ФСГ в моче соответствовало развитию преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [27].

Более пристальное внимание изучению функции яичников на фоне РИТ стало уделяться в 90-х годах прошлого столетия. Raymond и соавт. провели ретроспективное исследование функции яичников у 66 женщин, которые в качестве терапии ДРЦЖ прошли ТЭ и РИТ. Исследовались уровни ФСГ, ЛГ, пролактина и эстрадиола через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после РИТ. В течение первого года после РИТ у 18 женщин (~30%) развилась транзиторная аменорея, сопровождавшаяся повышением уровня гонадотропинов ($P < 0,001$) и приливами жара, при этом в большинстве случаев аменорея развивалась в течение первых 6 месяцев после РИТ, но не ранее, чем через месяц. Что интересно, терапия левотиноксидом натрия начиналась только спустя месяц после РИТ, поэтому связь между гипотиреозом и аменореей авторами была исключена. При поиске предикторов изменения функции яичников не было выявлено корреляции между приемом комбинированных оральных контрацептивов или аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. При сравнении женщин с нарушением МЦ и без него значимых различий между введенной активностью ($10,3 \pm 2,0$ против $9,8 \pm 2,3$ Гбк), поглощенной дозой или дозой облучения яичников ($1,76 \pm 0,49$ против $1,58 \pm 0,43$ Гр) установлено не было. Возраст стал единственным предиктором развития аменореи — чем старше была женщина, тем выше риск нарушения МЦ. Средний возраст пациенток с аменореей составил $38,9 \pm 7,1$ года в сравнении с $32,2 \pm 6,1$ года у женщин без нарушений МЦ ($P < 0,001$). Только в группе женщин 45–49 лет у 9 из 26 наступила менопауза [28]. По нашему мнению, кроме возможной индивидуальной чувствительности яичников к облучению, эти наблюдения можно объяснить возрастными изменениями в яичниках, а именно атрезией фолликулов и снижением овариального резерва, которые в условиях проведения РИТ и дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси могут усугубляться. Позднее Izembart и коллеги рассчитали дозу ^{131}I , получаемую

яичником, с целью создания дозиметрической модели, однако, как отмечают сами авторы, модель была неточна. Было выдвинуто предположение, что помимо дозы морфологические и кинетические параметры, а также индивидуальные характеристики, такие как возраст, могут иметь значение [29].

Основываясь на этих еще малочисленных и малоинформативных исследованиях, в 1995 г. в «Журнале ядерной медицины» (Journal of Nuclear Medicine) вышла редакционная статья, декларирующая отсутствие какого-либо значимого влияния РИТ на репродуктивное здоровье женщин с ДРЦЖ [30].

Одними из первых работ, оценивающих влияние РИТ на фертильность пациентов с ДРЦЖ, стали исследования Sarkar и соавт. и Edmonds и соавт., проведенные в 1976 г. и 1986 г. соответственно. В первое исследование было включено 33 пациентки с ДРЦЖ, получивших РИТ в детском и подростковом возрасте. Оказалось, что даже при высокой кумулятивной дозе частота таких осложнений, как бесплодие, выкидыш, недоношенность и врожденные пороки развития плода, существенно не отличалась от таковой в общей популяции и составила 12, 1,4, 8 и 1,4% соответственно [31]. В этой же работе рассмотрена связь изучаемого репродуктивного анамнеза с возрастом, когда была начата терапия, кумулятивной дозой и периодом наблюдения. Значимых различий между пациентками с осложнениями и без обнаружено не было: средний возраст 9 пациенток с осложнениями составил $16,3 \pm 3,7$ года, у 24 пациенток без — $14,0 \pm 4,1$ года ($P > 0,10$), средняя кумулятивная активность у пациентов с осложнениями составила 224 ± 184 мКи по сравнению с 186 ± 112 мКи у пациентов без осложнений; ($P > 0,40$), средняя продолжительность наблюдения в группах с осложнениями и без них составила $19,6 \pm 4,2$ года и $18,4 \pm 3,1$ года соответственно. В исследовании Edmonds по развитию долгосрочных осложнений РИТ изучалась рождаемость у пациентов репродуктивного возраста с ДРЦЖ, которые состояли в браке и планировали беременность. Только 4 (13%) из 31 пациентов не смогли реализовать свои репродуктивные планы после РИТ. Не было установлено корреляции между дозой ^{131}I и снижением фертильности, однако отмечено, что может существовать индивидуальная предрасположенность к развитию данного осложнения [32].

Smith и соавт. также оценивали долгосрочное влияние ^{131}I на фертильность пациенток, прошедших РИТ в детском и подростковом возрасте. Средний период наблюдения составил 16,8 года, средняя введенная активность — 148 мКи. Полученные результаты соотносились с исследованием Sarkar: риск бесплодия у женщин с ДРЦЖ, прошедших РИТ, не отличался от такового в общей популяции, также как и риск врожденных пороков развития у потомства в случае, если беременность наступала не ранее чем через год после РИТ [33].

Еще одно ретроспективное исследование, проведенное Dottorini и соавт. в 1995 г., включало 627 женщин с ДРЦЖ, прошедших РИТ и получавших супрессивную терапию (1 группа), и 187 женщин с ДРЦЖ, прошедших только ТЭ и получавших заместительную терапию (2 группа). Средний период наблюдения составил 4,5 года в первой группе и 6,4 года во второй, средняя активность составила 5,4 Гбк в обеих группах. Фертильность оценивалась

путем регистрации количества родов, дополнительно изучались исходы беременности. По итогу значимых различий в рождаемости, а также различий в массе тела новорожденных и частоте недоношенности между двумя группами не было ($P=0,39$) [34].

Безусловно, эти ранние работы в силу отсутствия точных методов оценки функции яичников и фертильности не смогли прояснить, как РИТ влияет на репродуктивный потенциал, однако они стали первыми шагами в этом направлении и показали, что рождаемость в группе пациентов, получавших РИТ по поводу ДРЩЖ, а также частота осложнений беременности значимо не отличается от общей популяции при условии соблюдения рекомендаций по планированию беременности после РИТ.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОПРОС О ВЛИЯНИИ РИТ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИН С ДРЩЖ

Яичники не накапливают ^{131}I , однако могут получать дозу облучения из крови и в меньшей степени — от близлежащих органов, участвующих в выведении ^{131}I , а именно мочевого пузыря и толстого кишечника [6]. Предполагается, что воздействие ^{131}I на яичники, в особенности на фолликулярный аппарат, может приводить к развитию ДЯ, изменению качества и количества фолликулов и сокращать репродуктивный период.

В ретроспективном исследовании Ceccarelli и соавт. впервые было показано, что РИТ может привести к более раннему наступлению менопаузы — 49,5 года после РИТ по сравнению с 51 у пациенток, не получавших РИТ ($P<0,001$). Стоит отметить, что в данном исследовании не проводился гормональный анализ, авторы оценивали наличие/отсутствие клинических проявлений менопаузы (в то время она определялась как отсутствие менструаций в течение не менее 6 месяцев подряд). Была выдвинута гипотеза, что более раннее наступление менопаузы также может быть следствием стресса, возникающего на фоне онкологического заболевания, или аутоиммунных заболеваний ЩЖ, а не только из-за непосредственного воздействия ^{131}I [35]. В 2006 г. опубликовано исследование с похожими результатами: Souza Rosario и соавт. наблюдали достоверно более раннее наступление менопаузы у женщин, получивших РИТ — 46 лет после РИТ по сравнению с 50,4 года у пациенток, не получавших РИТ ($P<0,001$). Все пациентки после первоначального лечения получали супрессивную терапию, и уровень супрессии ТТГ не отличался между двумя группами. В отличие от предыдущих исследований, было отмечено влияние дозы ^{131}I — возраст менопаузы у 36 женщин, получавших активность 100 мКи, составил 48 лет по сравнению с 45 годами у женщин, получивших ^{131}I активностью >100 мКи ($P<0,003$). У пациенток, получавших активность 100 мКи, менопауза наступала достоверно раньше, чем у тех, кто не проходил РИТ ($P<0,03$). У 33% пациенток контрольной группы в возрасте 51 года сохранялся МЦ, тогда как в основной только в 16% [36]. В ретроспективном исследовании Manuel García-Quirós Miñoz также анализировалось влияние РИТ на функцию яичников у 202 женщин с ДРЩЖ. У пациенток, получивших более 200 мКи, менопауза наступила раньше, чем у пациенток, получивших менее 200 мКи ($p<0,01$), однако при сравнении возраста менопаузы у пациенток по-

сле РИТ с таковым у их родственников первой степени родства, матерей и сестер, статистически значимой разницы не обнаружено [37].

Транзиторные нарушения МЦ по типу олигоменореи/аменореи могут наблюдаться в 8–31% случаев в течение первых 10–12 месяцев после РИТ, при этом, кроме самой РИТ, подавление уровня ТТГ после лечения может быть одной из причин развития данного осложнения (таблица 1) [38–43].

Сейчас существуют различные диагностические маркеры, позволяющие более точно оценить репродуктивную функцию женщины на фоне терапии ДРЩЖ. В 1971 г. Josso, французский детский эндокринолог, впервые выделила антимюллеров гормон (АМГ), гликопротеин суперсемейства трансформирующих факторов роста Р (TGF- β), играющий важную роль в формировании мужского пола у плода. Позднее Josso совместно с Vigier установила, что АМГ синтезируется гранулезными клетками преантральных и малых антральных фолликулов у женщин репродуктивного возраста [44]. В настоящее время АМГ — один из чувствительных маркеров овариального резерва (ОР) и ранний маркер его возрастного снижения, позволяющий судить о репродуктивном периоде и времени наступления менопаузы [45]. Он используется в программах экстракорпорального оплодотворения для прогнозирования ответа яичников, при диагностике ПНЯ и патологических состояний — синдроме поликистозных яичников, опухолей гранулезных клеток. АМГ также применяют для оценки гонадотоксичности различных методов лечения, особенно при онкологических заболеваниях [46]. У девочек при рождении АМГ практически не определяется, он начинает расти к пубертату и сохраняется на стабильном уровне в раннем репродуктивном периоде, после 30 лет АМГ постепенно снижается до необнаруживаемых значений к менопаузе [47].

В 2016 г. Acibucu и соавт. впервые использовали АМГ для оценки влияния РИТ на ОР пациенток с ДРЩЖ. Были установлены более низкие средние значения АМГ у женщин, получивших РИТ, по сравнению с контрольной группой ($P<0,038$) [42]. В 2018 г. в Израиле было проведено проспективное исследование, оценивающее АМГ у женщин с ДРЩЖ в динамике — до РИТ, каждые 3 месяца в течение первого года после лечения. Оно включало 24 женщины репродуктивного возраста с ДРЩЖ (средний возраст — 34 года; диапазон — 20–45 лет), которым планировалось проведение первого курса РИТ. По результатам, произошло значительное снижение концентрации АМГ через 3 месяца после РИТ ($P<0,0001$) с лишь частичным восстановлением. Предикторами снижения АМГ через 3 месяца были возраст — у женщин старше 35 лет достоверно чаще наблюдалось выраженное снижение АМГ через 3 месяца ($63,7\pm 18,5\%$ против $33,1\pm 29,2\%$; $P=0,01$) и более раннее наступление менархе ($P=0,03$). Тиреоидит Хашимото (ТХ) также имел связь со степенью снижения уровня АМГ через 3 месяца — у 5 пациенток с ТХ снижение составило 72% по сравнению с 42% при отсутствии данного диагноза ($P=0,015$). При этом исходный уровень АМГ не отличался у пациенток с ДРЩЖ и ТХ и у пациенток с ДРЩЖ без ТХ — $3,36\pm 1,7$ нг/мл и $3,22\pm 0,59$ нг/мл соответственно. Контрольной группой в данном исследовании были пациентки с БГ, чей уровень АМГ значимо не изменялся

Таблица 1. Функция яичников у женщин с ДРЦЖ, прошедших РИТ

Источник, год	Выборка	Доза ¹³¹ I	Эффект РИТ (результат исследования)	Вывод
Seccarelli и соавт. 2001 г. [35]	Основная группа — 130 Контрольная группа — 127	1,11–40,7 ГБк (кумулятивная активность)	Средний возраст менопаузы в основной группе — 49,5 года по сравнению с 51 годом в контрольной (P<0,001)	РИТ может приводить к более раннему наступлению менопаузы
Esfahani и соавт. 2004 г. [41]	159	≥3,7 ГБк	Отсутствие нарушений МЦ и значимых изменений в уровнях ЛГ, ФСГ, эстрогена и прогестерона после РИТ (P — NS)	Не выявлено влияния на функцию яичников
Souza Rosario и соавт. 2006 г. [36]	Основная группа — 74 Контрольная группа (пациенты с ДРЦЖ, не получающие РИТ) — 40	3,7–7,4 ГБк	Средний возраст менопаузы в основной группе — 46 лет по сравнению с 50,4 года в контрольной (P<0,001)	РИТ может приводить к более раннему наступлению менопаузы
Vini и соавт. 2002 г. [38]	496	3–59 ГБк	Аменорея в 8% случаев, другое нарушение МЦ — в 12%	РИТ может приводить к транзиторному нарушению МЦ
Souza Rosario и соавт. 2005 г. [39]	50	3,7–5,5 ГБк	У 20% пациентов — аменорея. Уровень ФСГ повысился спустя 6 мес после РИТ (P<0,00001). У 28% пациентов — повышение уровня ФСГ более 15 МЕ/л	РИТ может приводить к транзиторному нарушению МЦ и повышению уровня ФСГ
Sioka и соавт. 2006 г. [40]	Основная группа — 45 Контрольная группа (женщины без патологии ЩЖ) — 83	3,7 ГБк	В основной группе нарушения МЦ после РИТ наблюдались в 31,1% случаев по сравнению с 14,5% в контрольной (P<0,02)	РИТ может приводить к нарушению МЦ
Manuel García-Quirós Muñoz и соавт. 2010 г. [37]	Основная группа — 34 Контрольная группа — матери и сестры пациенток	≥3,7 ГБк	При активности менее 200 мКи средний возраст составил 50,42±3,62, при активности более 200 мКи — 47,66±2,31 (P<0,01). Средний возраст менопаузы составил 49,94±3,45 года, что соотносится с возрастом наступления менопаузы у их родственников первой линии родства, однако менопауза наступала раньше, чем в общей популяции (51,7 года)	РИТ не сокращает репродуктивный период при сопоставлении среднего возраста менопаузы у пациенток с ДРЦЖ с таковым у их родственников первой линии родства
Acibucu и соавт. 2016 г. [42]	Основная группа — 45 Контрольная группа (здоровые женщины) — 40	3,7–5,55 ГБк	Олигоменорея в течение 3–5 мес в 15,6% после РИТ	РИТ может приводить к транзиторному нарушению МЦ
Adamska и соавт. 2021 г. [43]	25	3,7 ГБк	Нарушение менструального цикла в 16% в течение первого года после РИТ	РИТ может приводить к транзиторному нарушению МЦ

и составил $2,6 \pm 2,0$ нг/мл исходно и $3,3 \pm 2,35$ нг/мл, $3,6 \pm 2,14$ нг/мл, $3,3 \pm 2,52$ нг/мл и $3,4 \pm 1,83$ нг/мл через 3, 6, 9 и 12 мес соответственно [48].

Влияние РИТ на ОР изучалось Evranos и коллегами в 2018 г. По результатам исследования, у женщин с ДРЩЖ уровень АМГ был выше до РИТ ($P=0,001$), а уровни ФСГ, ЛГ и эстрадиола значимо не менялись ($P>0,05$) [49]. Уровень АМГ в течение длительного периода времени (в среднем 34 месяца) исследовался в работе van Velsen и соавт. У пациенток, получивших один курс РИТ, уровень АМГ снижался нелинейно в среднем на 55% в течение первых 12 месяцев и стабилизировался после этого. У женщин, прошедших более одного курса РИТ, наблюдалось дальнейшее снижение АМГ (на 85% через 48 месяцев). Возраст коррелировал со снижением АМГ, при этом у более молодых пациенток (<35 лет) наблюдалось менее резкое снижение [50].

В исследовании Navarro и соавт. было установлено, что РИТ может повлиять на репродуктивную функцию: 17,9% женщин столкнулись с трудностями при зачатии ребенка, а у 40% женщин (4 из 10), прошедших РИТ, наступила ранняя менопауза, однако значимых изменений в уровне АМГ зафиксировано не было [51]. В проспективном исследовании Hosseini, опубликованном в 2023 г., средний уровень АМГ через 3, 6 и 12 месяцев после РИТ достоверно снизился по сравнению с показателями до ($P<0,001$) [52].

Кроме АМГ для оценки ОР могут использовать ингибин В, подсчет количества антральных фолликулов (КАФ), а также ФСГ. Все эти параметры были изучены Adamska и соавт. — у пациенток с ДРЩЖ обнаружено снижение КАФ ($P=0,03$), уровня АМГ в сыворотке крови ($P<0,01$), ингибина В ($P=0,03$) через 1 год после РИТ по сравнению с исходными значениями, при этом уровень ФСГ значимо не отличался [43].

Таким образом, в большинстве проведенных за последние годы исследований отмечено значимое влияние РИТ на ОР, определяемое прежде всего путем оценки уровня АМГ до и после терапии (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на благоприятный прогноз, ДРЩЖ сопряжены со снижением качества жизни, в особенности у пациентов, получающих комбинированное лечение. Это может влиять на репродуктивные планы пациентов и приводить к более позднему наступлению беременности и снижению рождаемости [50, 53, 54]. Основные причины: рекомендации врачей отсрочить беременность (как, например, в группе пациентов, получающих РИТ), страх перед зачатием на фоне онкологического заболевания, а также непосредственное влияние проводимого лечения на репродуктивную функцию.

Опытным путем доказано, что яичники не накапливают ^{131}I , но могут получать дозу облучения из крови и близлежащих органов, а также метастатических очагов, захватывающих ^{131}I и располагающихся в малом тазу. При этом клетки, которые активно делятся, более подвержены действию радиации, а значит, растущие фолликулы уязвимы к действию ^{131}I . Если способом подготовки к РИТ становится отмена тиреоидных гормонов, то на момент терапии пациенты находятся в состоянии гипотиреоза,

который в свою очередь способствует снижению почечного клиренса ^{131}I и его задержке в организме, повышая риск возникновения вторичных осложнений, в том числе со стороны репродуктивной системы. На основании проведенных исследований в этой области оказалось, что вероятность нарушения МЦ повышается с возрастом и, как в случае других вторичных осложнений, с дозой ^{131}I (от 3,7 ГБк), хотя ДЯ развивается и у молодых пациентов, получающих более низкие активности (до 3,7 ГБк), и может быть связана с индивидуальными особенностями и/или наличием дополнительных факторов риска [28, 38–40, 42, 43, 48, 55]. Смена тиреоидного статуса на различных этапах лечения с чередованием эутиреоза, гипотиреоза и субклинического тиреотоксикоза может влиять на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а супрессивная терапия после РИТ — одна из возможных причин ДЯ [42, 56]. Однако нарушения МЦ могут наблюдаться и в случаях, когда пациентки получают заместительную терапию. Олигоменорея/амеорея, как правило, носит транзиторный характер и наблюдается до года после РИТ и менее чем в половине случаев [40, 42, 48]. Кроме того, РИТ может сокращать репродуктивный период — у женщин, получивших РИТ по поводу ДРЩЖ, менопауза наступала раньше, чем у тех, кто не проходил РИТ (контрольная группа), и/или раньше, чем в общей популяции, при этом в исследованиях Souza Rosario и Manuel García-Quirós Muñoz этот эффект был дозозависим, а в исследовании Navarro и соавт. в 40% случаев развивалась ранняя менопауза [35–37, 51, 55].

Значимое изменение уровня АМГ (в ряде случаев — на 55% от исходного уровня, а также опережающее возрастное снижение) после РИТ отмечалось в большинстве работ, что позволяет рекомендовать женщинам репродуктивного возраста оценивать ОР перед лечением для решения вопроса о необходимости применения мер по сохранению фертильности, для этого может использоваться или определение АМГ, или комбинация методов, предпочтительно определение АМГ и КАФ [42, 43, 48–52, 57, 58]. Это особенно важно, если диагноз «ДРЩЖ» установлен до наступления первой беременности, при наличии гинекологических заболеваний, влияющих на фертильность, а также при изначально или ожидаемо сниженном уровне АМГ, как в случае возрастных пациенток или пациенток с бесплодием, планирующих беременность. Что касается предикторов снижения ОР после РИТ, включая и вероятность снижения АМГ как основного маркера ОР, и его степень, то их еще предстоит определить. В настоящее время показано, что снижение уровня АМГ после РИТ отмечается независимо от их возраста, однако у пациенток старше 35 лет оно более существенно [42, 48–50]. Следующим фактором риска потенциально может стать получаемая активность и количество курсов РИТ, как и в случае других вторичных осложнений, однако в большинстве проведенных исследований корреляции установлено не было [48–50, 59]. В исследовании Yaish и соавт. снижение АМГ у пациенток с ДРЩЖ отмечено и при активности в 1,11 ГБк, в сравнении с этим у пациенток с тиреотоксикозом, получающих как правило значимо более низкие активности (менее 1,11 ГБк), отсутствовало влияние РИТ на репродуктивную функцию [48]. В проспективном исследовании van Velsen

Таблица 2. Овариальный резерв у женщин с ДРЩЖ, прошедших РЙТ

Источник, год	Выборка	Доза ¹³¹ I	Эффект РЙТ	Вывод
Acibucu и соавт. 2016 г. [42]	Основная группа — 45 Контрольная группа (здоровые женщины) — 40	3,7–5,55 ГБк	Средний уровень АМГ после РЙТ составил 2,50 по сравнению с 2,92 в контрольной группе (P<0,038)	РЙТ влияет на ОР
Yaish и соавт. 2018 г. [48]	Основная группа — 24 Контрольная группа (пациентки с БГ) — 5	1,11–5,55 ГБк (средняя — 3,8) 0,48 ГБк	В группе с ДРЩЖ уровень АМГ до РЙТ составил 3,25±0,56 нг/мл, а после РЙТ значительно снизился: через 3 мес — 1,9±0,38 нг/мл (P<0,001), через 6 мес — 2,23±0,43 нг/мл (P<0,01), через 9 мес — 2,47±0,47 нг/мл (P<0,05), через 12 мес — 2,36±0,47 нг/мл (P<0,05) В контрольной группе значимой разницы в уровне АМГ до и после РЙТ не обнаружено (P — NS)	РЙТ влияет на ОР
Evrano и соавт. 2018 г. [49]	33	2,8–5,55 ГБк	Уровень АМГ снизился с 3,25 нг/мл до 1 нг/мл, 1,13 нг/мл и 1,37 нг/мл через 3, 6, 12 мес соответственно и значимо не менялся в течение первого года после РЙТ	РЙТ влияет на ОР
van Velsen и соавт. 2020 г. [50]	65	47 пациенток прошли 1 курс РЙТ активностью 1,11–5,4 ГБк 18 пациенток — более 1 курса, суммарная активность — 10,5–10,8 ГБк	У пациенток, получивших 1 курс РЙТ, уровень АМГ до лечения составил 3,05±1,21 нг/мл, через год — 1,38±1,2 нг/мл (снижение на 55%, P<0,0001). У пациенток, получивших более 1 курса РЙТ, АМГ до лечения составил 3,37±1,54 нг/мл, через год — 0,86±1,48 нг/мл (снижение на 74%, P<0,001). Через 2 года после лечения уровень АМГ был ниже во второй группе (P=0,005)	РЙТ влияет на ОР, особенно у пациенток, прошедших несколько курсов РЙТ
Adamska и соавт. 2021 г. [43]	25 пациенток, из них 11 пациенток старше 35 лет, 14 пациенток — младше	3,7 ГБк	Средний уровень АМГ до РЙТ составил 2,7 нг/мл и 1,0 нг/мл (P=0,01) у женщин младше и старше 35 лет соответственно, через год после РЙТ — 2,4 нг/мл и 0,5 нг/мл (P=0,01). При сравнении женщин младше 35 лет и старше выявлено значимое снижение уровня АМГ в обеих группах (P=0,04 и P<0,01, соответственно)	РЙТ влияет на ОР
Navarro и соавт. 2022 г. [51]	Основная группа — 40. Контрольная группа (пациентки с ДРЩЖ, прошедшие только ТЭ) — 11	1–13,4 ГБк	После РЙТ средний уровень АМГ составил 1,18±1,2 нг/мл, при этом в контрольной группе — 1,24±1,0 (P=0,692). В основной группе АМГ был у 29,2% ниже нормальных значений, а в контрольной — у 11% (P — NS)	Нет значимых различий в уровне АМГ между пациентками с ДРЩЖ, получавшими и не получавшими РЙТ, однако 17,5% женщин, прошедших РЙТ, столкнулись с трудностями при зачатии
Hosseini и соавт. 2023 г. [52]	60	3,7 ГБк	Уровень АМГ до РЙТ — 2,25±0,55 нг/мл, после — 1,15±0,35 нг/мл (на 49,05% ниже исходного), 1,58±0,47 нг/мл (на 29,55% ниже исходного) и 1,94±0,58 нг/мл (на 13,58% ниже исходного) через 3, 6 и 12 мес после РЙТ соответственно (P<0,001)	РЙТ влияет на ОР

и соавт. пациентки, прошедшие РИТ более 1 раза, имели более значимое снижение уровня АМГ (на 74% от исходных значений), что может быть связано как с большей кумулятивной активностью, так и с многократным изменением тиреоидного статуса [50].

В начале 2000-х, с одобрением рЧТТГ в качестве метода подготовки к радионуклидной диагностике и РИТ, появилась возможность снизить лучевую нагрузку на организм пациента, что в свою очередь способствует снижению риска ряда вторичных осложнений РИТ [10, 60]. Действительно, использование рЧТТГ ассоциируется с меньшей частотой поражения слюнных и слезных желез, однако с большим процентом облитерации слезоотводящих путей [61–64]. Вопрос о влиянии метода подготовки к послеоперационной РИТ на репродуктивную систему женщины с ДРЩЖ остается открытым — нами не было найдено работ, анализирующих этот аспект. Так, в проспективном исследовании Adamska и соавт., отмечалось нарушение МЦ в 15,6% случаев и снижение маркеров ОР, в особенности АМГ, при введении рЧТТГ в качестве подготовки к РИТ, однако сравнительная группа на отмене тиреоидных гормонов отсутствовала [43]. Похожие наблюдения относительно снижения уровня АМГ были сделаны в работе Yaish и соавт. [48]. Наблюдаемые изменения ОР соотносятся с результатами работ, в которых в качестве метода повышения ТТГ перед РИТ использована отмена тиреоидных гормонов [49, 52].

Опираясь на результаты приведенных исследований, мы предполагаем, что потенциальными факторами риска изменения репродуктивной функции у пациенток, проходящих комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, могут стать возраст, кумулятивная активность, неоднократная смена тиреоидного статуса, степень подавления ТТГ, метод подготовки к РИТ, наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания ЩЖ, наличие вредных привычек и индивидуальные особенности акушерско-гинекологического анамнеза.

Стоит отметить, что изменение функции яичников, характеризующееся транзиторными нарушениями МЦ, а также снижение ОР после РИТ, определяемое по уровню АМГ и другим биохимическим и инструментальным маркерам, не отражает качество ооцитов и не равно снижению фертильности. В последние годы было проведено много исследований, оценивающих репродуктивную функцию женщин с ДРЩЖ, получающих РИТ, однако часть из них носят ретроспективный характер, а часть имеет небольшие выборки, непродолжительный период наблюдения и исследует ограниченные параметры, что затрудняет адекватный анализ изменений, происходящих в женской репродуктивной системе. С целью установки истинного и долгосрочного влияния РИТ на репродуктивную функцию требуются более крупные

контролируемые проспективные исследования с периодом наблюдения от нескольких лет, включающие пациенток как с однократной, так и с многократной РИТ и получающих различную подготовку к РИТ, что позволит определить предикторы ДЯ репродуктивного возраста, более раннего наступления менопаузы и снижения ОР, а также установить группы риска по развитию данных осложнений.

Безусловно, направление пациентов на РИТ должно реализовываться в соответствии с настоящими рекомендациями, избегая случаев назначения такого лечения, когда оно не имеет клинического значения, например, при низком риске рецидива, а в случае комбинированного лечения ДРЩЖ пациенток репродуктивного возраста необходимо информировать о возможных осложнениях РИТ и рекомендовать оценивать ОР и своевременно направлять на консультацию акушера-гинеколога и/или репродуктолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время до 30% пациенток сталкиваются с транзиторным нарушением МЦ после РИТ, более чем в половине случаев наблюдается снижение ОР. Однако какова клиническая значимость данных изменений и насколько это отражается на репродуктивном здоровье в долгосрочной перспективе, до конца неясно. Кроме того, РИТ ассоциирована с более ранним наступлением менопаузы — в среднем на 1,5–5 лет раньше, чем у женщин, не получавших такое лечение.

В настоящее время, учитывая важность персонализированного подхода к лечению, прогнозирование возможных рисков вторичных осложнений, в том числе репродуктивных нарушений на фоне терапии ДРЩЖ, крайне актуально, особенно учитывая снижение рождаемости и увеличение числа бесплодных пар в общей популяции. Знания о рисках, ассоциированных с РИТ, позволят клиницистам своевременно принимать решение о тактике ведения пациентов с ДРЩЖ, необходимости применения мер по профилактике осложнений и проведении мероприятий, направленных на сохранение фертильности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 123021000041-6.

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

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Thyroid – Russian Federation. Available from: Cancer Today (iarc.fr). 2020
2. Pstrąg N, Ziemnicka K, Blyussen H, Wesoly J. Thyroid cancers of follicular origin in a genomic light: in-depth overview of common and unique molecular marker candidates. *Mol Cancer*. 2018;17(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0866-1>
3. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Moreno E, Luque-de-Leon E, Muñoz M. Thyroid Cancer. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2019;8:217–270. doi: <https://doi.org/10.4236/ijohns.2019.86024>

4. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 1. — №11. — С. 6–27. [Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6-27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg201716-27>
5. Tuttle RM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: A joint statement from the American thyroid association, the European association of nuclear medicine, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the European thyroid association. *Thyroid*. 2019;29(4):461–470. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
7. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы // *Современная онкология*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30–44. [Bel'tsevich DG, Mudunov AM, Vanushko VE, Rumiantsev PO, Mel'nicenko GA, et al. Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30-44] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
8. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210046 doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>
9. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941–1959. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>
10. Рейнберг М.В., Слащук К.Ю., Трухин А.А., Аврамова К.И., Шеремета М.С. Современный взгляд на основные аспекты подготовки пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы к радиойодтерапии: научный обзор // *Digital Diagnostics*. — 2023. — Т. 4. — № 4. — С. 543–568. [Reinberg MV, Slashchuk KYu, Trukhin AA, Avramova KI, Sheremeta MS. Preparation for radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer: a modern perspective (a review). *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):543–568.] doi: <https://doi.org/10.17816/DD532728>
11. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(11):1277–1287. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0094>
12. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma - a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):925–934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>
13. Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, et al. Gastrointestinal Side Effects of the Radioiodine Therapy for the Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Two Days after Prescription. *World J Nucl Med*. 2016;15(3):173–178. doi: <https://doi.org/10.4103/1450-1147.174703>
14. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-Term Side Effects after Radioiodine Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Biomed Res Int*. 2016;2016:4376720. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4376720>
15. Ahn B-C. Physiologic and False Positive Pathologic Uptakes on Radioiodine Whole Body Scan. In: *12 Chapters on Nuclear Medicine*. InTech; 2011. doi: <https://doi.org/10.5772/25514>
16. Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, Elamine A, Nasrallah MP. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8649794. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8649794>
17. Lee Y, Chung CH, Lin LF, et al. Radioactive Iodine Treatment for Thyroid Cancer Patients Increases the Risk of Long-Term Gastrointestinal Disorders: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2505. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14102505>
18. Sparano C, Moog S, Hadoux J, et al. Strategies for Radioiodine Treatment: What's New. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3800. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14153800>
19. Le Roux MK, Graillon N, Guyot L, et al. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. *Head Neck*. 2020;42(11):3133–3140. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.26359>
20. Adrameras M, Andreadis D, Vahtsevanos K, Pouloupoulos A, Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones (Athens)*. 2021;20(4):669–678. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00304-3>
21. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7164. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007164>
22. Horvath E, Skoknic V, Majlis S, et al. Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk. *Thyroid*. 2020;30(11):1646–1655. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0563>
23. Demir AN, Kara Z, Sulu C, et al. The effect of radioiodine therapy on blood cell count in patients with differentiated thyroid cancer [published online ahead of print, 2023 Aug 21]. *Hormones (Athens)*. 2023;10.1007/s42000-023-00479-x. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00479-x>
24. Sönmez B, Bektaş Ö, Erkut N, Sönmez M. Assessment of Long-Term Hematologic Effects in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated with Radioactive Iodine. *Turk J Haematol*. 2021;38(4):306–313. doi: <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0092>
25. Andresen NS, Buatti JM, Tewfik HH, Pagedar NA, Anderson CM, Watkins JM. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187–196. doi: <https://doi.org/10.1159/000468927>
26. TRUNNELL JB, MARINELLI LD. The treatment of metastatic thyroid cancer with radioactive iodine; credits and debits. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949;9(11). doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-9-11-1138>
27. DOBYNS BM, MALOOF F. The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1951;11(11):1323–1360. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-11-11-1323>
28. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(1):186–190. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-69-1-186>
29. Izembart M, Chavaudra J, Aubert B, Vallée G. Retrospective evaluation of the dose received by the ovary after radioactive iodine therapy for thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*. 1992;19(4):243–247. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00175136>
30. Haynie TP, Vassilopoulou-Sellin R. How safe for the patient is iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med*. 1995;36(1):27–28
31. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1976;17(6):460–464
32. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol*. 1986;59(697):45–51. doi: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-59-697-45>
33. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(2):128–131. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02303556>
34. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1995;36(1):21–27.34
35. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3512–3515. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7719>
36. Souza Rosário PW, Fagundes TA, Fagundes AV, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer [1]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02413.x>
37. Manuel García-Quirós Muñoz J, Martín Hernández T, Torres Cuadro A, Cambil Molina T, Castro Montaña J, Sendón Pérez A. Edad de menopausia en pacientes tratadas con I131 por cáncer diferenciado de tiroides [Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine]. *Endocrinol Nutr*. 2010;57(3):105–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.01.014>

38. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J*. 2002. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.78.916.92>
39. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(6):331-333. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-837666>
40. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, Manetou A, Dimakopoulos N. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. *Fertil Steril*. 2006;86(3):625-628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.081>
41. Esfahani AF, Eftekhari M, Zenooz N, Saghari M. Gonadal function in patients with differentiated thyroid cancer treated with (131)I. *Hell J Nucl Med*. 2004;7(1):52-55
42. Acibucu F, Acibucu DO, Akkar ÖB, Dokmetas HS. Evaluation of Ovarian Reserve with AMH Level in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer Receiving Radioactive Iodine Ablation Treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(10):593-596. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-115639>
43. Adamska A, Tomczuk-Bobik P, Poplawska-Kita AB, et al. Assessment of different markers of ovarian reserve in women with papillary thyroid cancer treated with radioactive iodine. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1283-1290. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0187>
44. Nathalie Josso, MD, PhD an oral history conducted in 2011 by Michael Chappelle, The Endocrine Society, The Clark Sawin Library, Chevy Chase, Maryland, 2011.
45. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>
46. Dewailly D, Laven J. AMH as the primary marker for fertility. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):D45-D51. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0373>
47. Strauss JF. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition). Elsevier Masson; 2019. P
48. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(4):522-527. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0442>
49. Evranos B, Faki S, Polat SB, Bestepe N, Ersoy R, Cakir B. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(12):1702-1707. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0129>
50. van Velsen EFS, Visser WE, van den Berg SAA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(4):580-587. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0504>
51. Navarro P, Rocher S, Miró-Martínez P, Oltra-Crespo S. Radioactive iodine and female fertility. *Sci Rep*. 2022;12(1):3704. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07592-8>
52. Hosseini A, Lavasani Z. The effect of radioactive iodine therapy on anti-Müllerian hormone changes in women with thyroid cancer at reproductive age: a prospective study. *Middle East Fertil Soc J*. 2023;28(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s43043-023-00147-5>
53. van Velsen EFS, Massolt ET, Heersemma H, et al. Longitudinal analysis of quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):671-679. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0550>
54. Wu JX, Young S, Ro K, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(1):133-138. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0343>
55. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):479-490. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x>
56. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31:702-755
57. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011;95:747-750
58. Khan HL, Bhatti S, Suhail S, et al. Antral follicle count (AFC) and serum anti-Müllerian hormone (AMH) are the predictors of natural fecundability have similar trends irrespective of fertility status and menstrual characteristics among fertile and infertile women below the age of 40 years. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0464-0>
59. Giusti M, Mittica M, Comite P, Campana C, Gay S, Mussap M. Anti-Müllerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2018;60(3):516-523. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1510-3>
60. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):926-932. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1651>
61. Iakovou I, Goulis DG, Tsinaslanidou Z, Giannoula E, Katsikaki G, Konstantinidis I. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E227-E230. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23974>
62. Rosario PW, Calsolari MR. Salivary and lacrimal gland dysfunction after remnant ablation with radioactive iodine in patients with differentiated thyroid carcinoma prepared with recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2013;23(5):617-619. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0050>
63. Sunavala-Dossabhoy G, Petti S. Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on long-term salivary gland dysfunction in thyroid cancer patients treated with radioactive iodine. A systematic review. *Oral Oncol*. 2023;136:106280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106280>
64. Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Салимханов Р.Х., Гришков С.В. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии 131I дифференцированного рака щитовидной железы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2022. — Т.12. — №4. — С. 415-424. [Trukhin AA, Yartsev VD, Sheremeta MS, Yudakov DV, Korchagina MO, Salimkhanov RK, Grishkov SV. Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation. 2022;12(4):415-424. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>

Рукопись получена: 16.11.2023. Одобрена к публикации: 24.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна [Maria O. Korchagina];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; SPIN-код: 7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: prof.andreeva@endocrincentr.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

SPIN-код: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Корчагина М.О., Андреева Е.Н., Шеремета М.С., Мельниченко Г.А. Репродуктивная функция женщин после радиойод-терапии дифференцированного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 72-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13407>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korchagina MO, Andreeva EN, Sheremeta MS, Melnichenko GA. Female reproductive function after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):72-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13407>

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АМЕНОРЕИ И СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



© Ю.С. Абсатарова^{1*}, Ю.С. Евсеева¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева¹, О.Р. Григорян¹, Р.К. Михеев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) и синдром поликистозных яичников (СПЯ) — это патологии, наиболее часто встречающиеся у женщин в репродуктивном возрасте. ФГА развивается на фоне психоэмоционального стресса или чрезмерных физических нагрузок и характеризуется угнетением нейроэндокринной регуляции оси гипоталамус-гипофиз-яичники с последующим снижением выработки половых стероидов. Для СПЯ важными патогенетическими звеньями являются инсулинорезистентность и гиперандрогения. Патология нейроэндокринной регуляции при овариальной гиперандрогении сопровождается избыточной пульсирующей секрецией гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), способствуя усилению выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ). Как ФГА, так и СПЯ, приводит к множественным осложнениям со стороны других органов и систем: сердечно-сосудистой патологии, снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при длительной аменорее и способствует развитию бесплодия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить и проанализировать работы, изучающие проблемы дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ.

МЕТОДЫ. С помощью поисковых систем PubMed, eLibrary, CyberLeninka.ru проведен систематический литературный поиск статей за последние 6 лет, отвечающих следующим критериям: работы, в которых описаны методы и разработаны критерии дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ. Также в обзор включены отдельные значимые публикации за период с 1998 по 2018 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В данном обзоре освещены дифференциально-диагностические критерии ФГА и СПЯ. Описаны особенности клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Проанализированы публикации, описывающие сосуществование данных патологий у женщин, и подробно описаны методы, позволяющие дифференцировать эти нозологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Правильно и своевременно установленный диагноз способствует назначению соответствующих схем лечения, снижает частоту развития осложнений и повышает качество жизни. В свете последних достижений в описании механизмов нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы необходимо проводить исследования, посвященные изучению роли нейропептидов в развитии ФГА и СПЯ, что может послужить созданию более точных диагностических маркеров заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная гипоталамическая аменорея; синдром поликистозных яичников; гиперандрогения; нервная анорексия; ановуляция.

DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL HYPOTHALAMIC AMENORRHEA AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

© Yulia S. Absatarova^{1*}, Yulia S. Evseeva¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Olga R. Grigoryan¹, Robert K. Mikheev¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian university of medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND. Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS) are pathologies most common in women of reproductive age. Menstrual irregularities (oligo/amenorrhea) are the most common symptom of these diseases. FHA develops against the background of stress or excessive physical exertion, and is characterized by inhibition of neuroendocrine regulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis with a subsequent decrease in the production of sex steroids. For PCOS, the most important pathogenetic links are insulin resistance and hyperandrogenism. The pathology of neuroendocrine regulation in ovarian hyperandrogenism is accompanied by excessive pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH), promoting increased production of luteinizing hormone (LH). Both FHA and PCOS lead to multiple complications from other organs and systems: cardiovascular pathology, decreased bone mineral density with prolonged amenorrhea and contribute to the development of infertility.

OBJECTIVE. To analyze the works studying the problems of differential diagnosis of FHA and PCOS.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

METHODS. Using PubMed, eLibrary, CyberLeninka.ru, a systematic search was conducted for articles published over the past 6 years that met the following criteria: the research that describe methods and develop criteria for the differential diagnosis of FHA and PCOS. Selected impactful publications within 1998–2018 were also included in the review.

RESULTS. This review highlights the differential diagnostic criteria for FHA and PCOS. The features of clinical, laboratory and instrumental studies are also described. Publications describing the coexistence of these pathologies in women are analyzed, and methods that allow differentiating these nosologies are described in detail.

CONCLUSION. A correct and timely diagnosis facilitates the prescription of appropriate treatment regimens, reduces the incidence of complications and improves the quality of life of women. In light of recent advances in the description of the mechanisms of neuroendocrine regulation of the reproductive system, it is necessary to further conduct research to study the role of neuropeptides in the development of FHA and PCOS, which may serve to create more accurate diagnostic markers of diseases.

KEYWORDS: *functional hypothalamic amenorrhea; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; anorexia nervosa; anovulation.*

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения менструального цикла являются наиболее частым проявлением ФГА и СПЯ. Несмотря на различную этиологию и патогенез, дифференциальная диагностика этих заболеваний нередко вызывает трудности. Более серьезную проблему представляет собой сочетание данных состояний, что осложняет не только диагностику, но и выбор терапевтического вмешательства [1].

ФГА — расстройство репродуктивной функции, проявляющееся аменореей и снижением продукции эстрогенов. Особенность патологии отражена в ее названии, т.е. отсутствует органическая составляющая, и она обратима, исчезает после нормализации энергообеспечения или разрешения эмоционального стресса [2].

Диагноз «СПЯ» ставится на основании наличия двух из трех основных критериев, выделенных Европейским обществом репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) (Роттердам, 2003 г.):

- хроническая ановуляция,
- клиническая и/или биохимическая гиперандрогения,
- морфология поликистозных яичников по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [3].

Стоит отметить, что СПЯ является диагнозом исключения, т.е. должны быть исключены другие эндокринопатии, сопровождающиеся нарушениями менструального цикла и гиперандрогенией.

Известно, что существует ряд нозологий, для которых характерны вторичная аменорея, гиперандрогения, снижение продукции эстрогенов. Нарушения менструального цикла и избыточная секреция мужских половых гормонов характерны для врожденной дисфункции коры надпочечников, синдрома Кушинга, андроген-продуцирующих опухолей. Гипоэстрогения и аменорея в репродуктивном возрасте — ключевые симптомы преждевременной недостаточности яичников. Гиперпролактинемия различного генеза непосредственно приводит к нарушению репродуктивной системы. Данные патологии отличны и по этиологии, и по клинической картине. В настоящее время лабораторная и инструментальная виды диагностики позволяют врачу-клиницисту подтвердить или исключить эти диагнозы. Учитывая масштабность и обширность причин нарушений менструального цикла, настоящая публикация сфокусирована на наиболее частых, спорных и не всегда однозначных заболеваниях.

Цель исследования: анализ научных и клинических исследований, посвященных проблемам дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ, с выделением ключевых моментов, по которым будет легче дифференцировать эти заболевания, что позволит врачам-клиницистам быстро и правильно поставить нужный диагноз и назначить соответствующую терапию.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Систематический обзор был представлен в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [4].

Критерии приемлемости: оценка исследований на соответствие критериям включения проводилась в три этапа, таких как оценка заголовка, аннотации, полного текста статьи.

Критерии включения: все исследования (экспериментальные и наблюдательные), освещающие проблемы дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ.

Критерии исключения: исследования, в которых диагноз «СПЯ» выставлялся путем самоанкетирования или в результате опросов.

Источники информации: два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск статей, опубликованных в период с 2018 по 2024 гг. в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международной (PubMed) базах данных. Преимущественным являлся свободный доступ к полному тексту публикаций. Также в обзор включены отдельные значимые публикации за период с 1998 по 2018 гг.

Стратегия поиска: поисковый запрос включал следующие слова: «functional hypothalamic amenorrhea»; «polycystic ovary syndrome»; «differential diagnosis»; «anovulation»; «hyperandrogenism»; «eating disorder»; «anorexia nervosa»; «infertility». В русскоязычных базах использовали термины для поиска: «функциональная гипоталамическая аменорея»; «синдром поликистозных яичников»; «дифференциальная диагностика»; «ановуляция»; «гиперандрогения»; «нарушения пищевого поведения»; «нервная анорексия»; «бесплодие».

Отбор исследований: исходно проводился скрининг названия и/или резюме потенциальных исследований, далее изучался полный текст статьи.

Процесс сбора данных: процедура отбора публикаций включала анализ на предмет соответствия ключевым

словам проводимого нами исследования. Контент-анализ основывался на отборе научных исследований, соответствующих теме «дифференциальная диагностика ФГА и СПЯ».

Данные и обобщенная величина эффекта: исследование проводилось с помощью методов контент-анализа и аналитического обобщения. Выполнен анализ данных на предмет критериев постановки диагнозов ФГА и СПЯ и сложностей, возникающих при дифференциальной диагностике этих нозологий.

Извлечение данных и оценка качества: анализируемые публикации были отобраны согласно критериям включения и исключения в соответствии с целью исследования и заранее определенными условиями. Особое внимание уделялось данным о новых способах диагностики ФГА и СПЯ. В ходе исследования оценивалось качество публикаций, соответствующих теме работы, касательно включенных выборок пациенток, критериев постановки диагноза, проведенных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Статистический анализ: не проводился.

Синтез результатов: не проводился.

Риск предвзятости в отдельных исследованиях: не оценивался.

Дополнительные анализы: дополнительных анализов для данного исследования не предусмотрено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Проводился поиск работ, опубликованных в период с января 2018-го по январь 2024 гг., соответствующих критериям включения. Схема поиска представлена на рисунке 1. В ходе поиска, после удаления дублирующих публикаций, выявили 2373 релевантных исследования, из них отобрано 33 полнотекстовых статьи, которые отвечали критериям приемлемости для данной работы.

Характеристика исследований, включенных в анализ

Исследования включали в общей сложности 36 898 пациенток. Типы исследований: девятнадцать проспективных [8, 9, 17, 19, 21–23, 25, 26, 28, 31, 32, 36, 39, 41, 42, 44, 46, 47], шесть ретроспективных [11, 15, 16, 33, 34, 40], шесть перекрестных [6, 7, 10, 27, 37, 45] и одно пилотное [48].

Риск смещения: не оценивался.

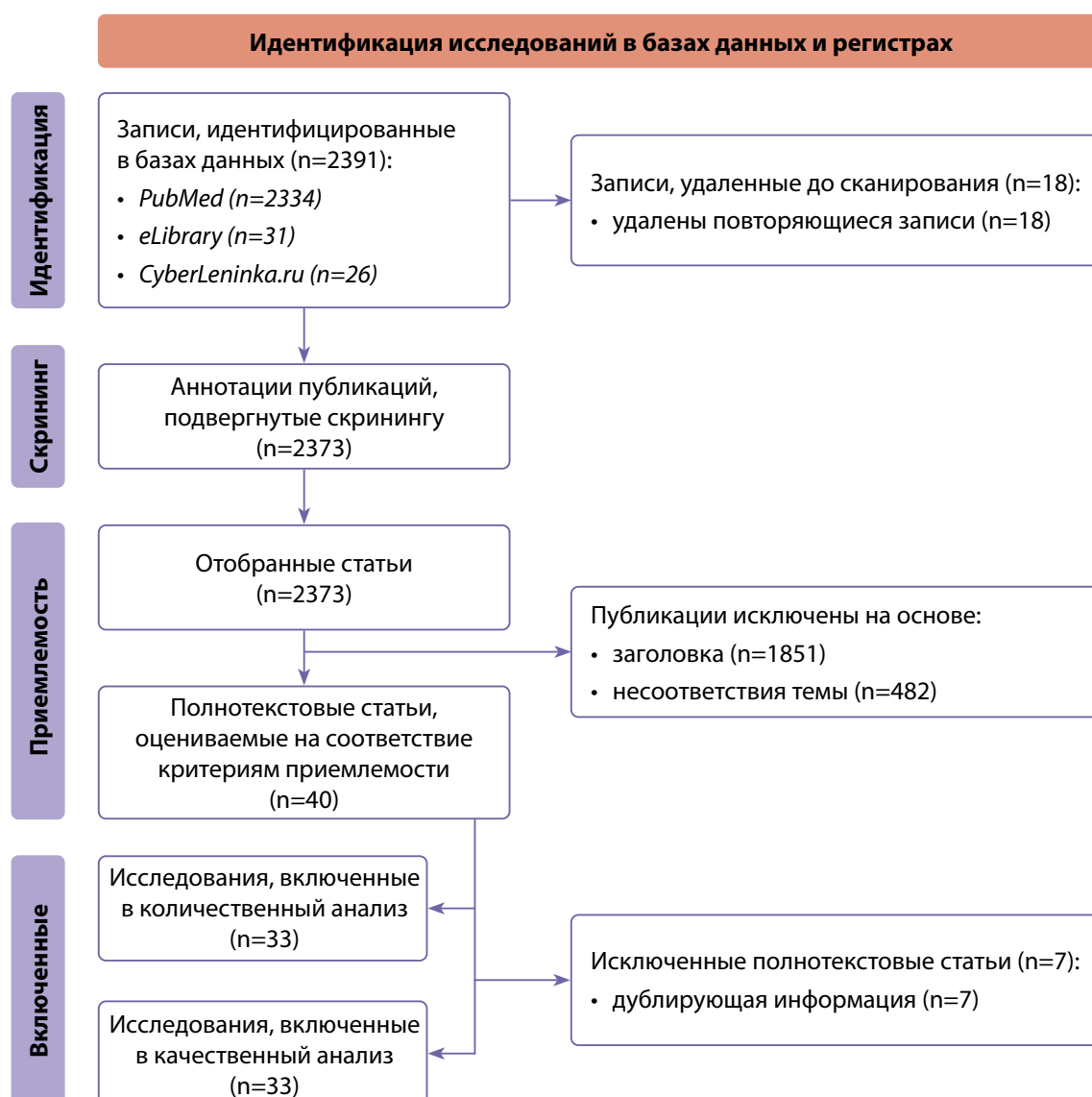


Рисунок 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям PRISMA).

Обобщенные результаты

Клиническая характеристика пациенток с функциональной гипоталамической аменореей и синдромом поликистозных яичников

Как известно, этиологические факторы описываемых заболеваний разные. ФГА является следствием выраженного психоэмоционального напряжения, профессиональных занятий спортом или нездорового стремления к снижению веса. В исследовании было обнаружено, что депрессия и расстройства пищевого поведения (РПП) являются наиболее распространенными психологическими нарушениями у больных данной эндокринопатией [5]. У женщин с гипоталамической аменореей депрессивные эпизоды наблюдались значительно чаще, чем у здоровых участниц исследований [6]. Однако в некоторых работах было подчеркнуто, что у пациенток с ФГА регистрируют симптомы дисфории, не соответствующие критериям клинического диагноза депрессивного расстройства [7, 8].

Частота РПП у пациенток с ФГА неуклонно растет, но в большинстве случаев диагноз не регистрируется в медицинской документации. В исследовании А. Tranoulis почти у половины больных, по данным анкетирования, имелись нарушения пищевого поведения, такие как жесткое соблюдение диеты и склонность к перееданию [9]. Что касается пациенток с СПЯ, в своей работе С.Т. Тау и соавт. выявили, что РПП, особенно булимия, чаще встречались при гиперандрогении (11% участниц), чем в контрольной группе (7,6%) [10]. Крупнейшее шведское исследование на предмет изучения психопатологии у женщин с СПЯ включало 24 385 пациенток. В основной группе был повышен показатель отношения шансов (ОШ) наличия хотя бы одного психического расстройства (ОШ=1,56 [95% доверительный интервал (ДИ), 1,51–1,61]). Наличие гиперандрогении увеличивало риск развития булимии (ОШ 1,21), но снижало риск нервной анорексии (ОШ 0,72). Пациентки с СПЯ оказались в группе риска по развитию булимии, шизофрении, биполярного, депрессивного и тревожного расстройств и расстройств личности [11]. Примечательно, что женщины с ФГА и СПЯ могут страдать булимией одинаково часто, но ограничительный режим питания чаще связан с гипоталамической аменореей. Стоит отметить, что распространенность расстройств питания намного выше у профессиональных спортсменов (18–31%) по сравнению с населением в целом (5–9%) [12]. Более того, существует термин «триада спортсменов», обусловленный гипострогией и включающий аменорею, РПП и МПКТ. Таким образом, психическая составляющая является пусковым механизмом формирования ФГА, что не всегда характерно для органической патологии — СПЯ. Ответ на вопрос, являются ли первичными или вторичными психопатологические процессы при овариальной гиперандрогении, требует проведения дальнейших рандомизированных исследований [13].

Существуют специфические особенности нарушений менструального цикла изучаемых нозологий. Например, у женщин с ФГА обычно наблюдается аменорея, тогда как при СПЯ чаще встречается олигоменорея. Данное расстройство характеризуется увеличением длительности менструального цикла и частотой менструаций менее де-

вяти в год, тогда как аменорея — это стойкое отсутствие циклического кровотечения в течение трех месяцев при ранее регулярном цикле или в течение шести при нерегулярном. СПЯ диагностируют у 80–90% женщин с олигоменореей и у 40% пациенток с аменореей [14].

Еще одним важным отличием овариальной гиперандрогении и гипоталамической аменореи являются антропометрические характеристики больных. Пациентки с ФГА имеют значительно более низкий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами с СПЯ: $20,1 \pm 2,9$ кг/м² и $31,1 \pm 7,8$ кг/м² соответственно ($p < 0,001$) [15]. ИМТ можно рассматривать как параметр для дифференциальной диагностики, но он должен соотноситься с другими анамнестическими и клиническими данными, а как самостоятельный критерий использоваться не может.

Клиническая (гирсутизм, алопеция, акне) или биохимическая гиперандрогения является ключевым диагностическим критерием СПЯ. Распространенность гирсутизма при классическом фенотипе (сочетание всех трех роттердамских критериев) достигает 75%. Его традиционно оценивают по шкале Ферримана-Галлвея ($>4-6$ баллов в зависимости от этнической принадлежности). Распространенность алопеции оценивается по визуальной шкале Людвига, общепринятой визуальной шкалы оценки акне не существует [16]. При этом пациентки с ФГА могут также предъявлять жалобы на акне, например, в подростковый период или алопецию. Патологическое выпадение волос, вероятно, обусловлено общим дефицитом микронутриентов, недостаточной калорийностью и отсутствием разнообразия продуктов с учетом ограничительного питания и РПП [17, 18].

Лабораторная и инструментальная диагностика СПЯ и ФГА

Дифференциальную диагностику СПЯ и ФГА следует начинать с подробного сбора анамнеза. Как было описано выше, информация о стрессе, физических нагрузках является очень важной, так как уже на начальном этапе может сориентировать врача в нужном направлении. Однако бывает не все так однозначно. Например, пациентки не всегда воспринимают ежедневный стресс для организма (тяжелая учеба, регулярные тренировки) и не придают этому серьезное значение. Немаловажную роль в развитии ФГА играет индивидуальная реакция на стресс и предрасположенность к тревожным расстройствам.

Надо признать, что патогенез заболеваний существенно отличается. Ключевым пунктом в механизме развития считают особенности патологической нейроэндокринной регуляции. При ФГА происходит подавление всей оси гипоталамус-гипофиз-яичники, при этом пульсация гипоталамического ГнРГ снижена, что далее приводит к угнетению выработки гонадотропинов — фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ЛГ гипофизом и в итоге — к гипострогией. СПЯ, напротив, характеризуется увеличением пульсационных выбросов ГнРГ. Концентрации гонадотропинов у пациенток с ФГА ожидаемо будут низкие, особенно ЛГ, в отличие от больных СПЯ [19]. Поэтому именно уровень ЛГ, отражающий изменения пульсации ГнРГ, является значимым маркером в дифференциальной диагностике ФГА, в отличие от ФСГ.

Нейроны, секретирующие ксипептин, нейрокинин В и динорфин (KNDу-нейроны), регулируют импульсную активность ГнРГ-нейронов [20]. Если предположить, что уровни циркулирующего ксипептина отражают работу гипоталамических нейронов, можно было бы ожидать, что показатель ксипептина будет повышен при СПЯ и снижен при ФГА. В исследовании A. Podfigurna и соавт. концентрации ксипептина соответствовали импульсам ЛГ у женщин с ФГА и были ниже при величине ЛГ ≤ 3 МЕ/л [1,7 нг/мл] по сравнению с участницами с показателем ЛГ > 3 МЕ/л [2,6 нг/мл] [21]. В 2016 г. T. Hofmann и соавт. изучили клинико-лабораторные данные пациентов с нервной анорексией и выявили отрицательную корреляцию концентрации данного гипоталамического нейропептида с интенсивностью физических упражнений ($r = -0,41$, $p = 0,01$) и положительную — с ИМТ ($r = 0,514$, $p < 0,001$). В этом исследовании также было отмечено, что внутривенное введение ксипептина восстанавливало нормальную пульсационную секрецию ЛГ и ФСГ у больных ФГА [22].

Нейрокинин В (НКВ) принадлежит к семейству белков тахикининов, регуляция которых необходима для адекватного функционирования репродуктивной системы. Поскольку секреция ксипептина регулируется передачей сигналов НКВ, можно предположить, что у пациенток с ФГА также будет аномальная секреция НКВ. В результате проведенного исследования, в котором приняли участие 147 больных ФГА и 88 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту, были обнаружены более низкие средние уровни НКВ в сыворотке крови в основной группе по сравнению с контролем: $628,35 \pm 324,92$ и $721,41 \pm 337,57$ нг/л соответственно ($p = 0,002$) [23].

Патогенез СПЯ, как и при ФГА, непосредственно связан с нарушениями нейроэндокринной регуляции. Однако при этом есть существенные различия. Во-первых, в случае СПЯ эти расстройства носят органический характер, а во-вторых, при овариальной гиперандрогении усилена импульсная секреция ГнРГ. Работа последнего регулируется не только половыми стероидами по механизму отрицательной обратной связи, но и множеством нейропептидов и нейротрансмиттеров. D. Panidis и соавт. были первыми, кто сравнил уровни ксипептина в сыворотке крови у пациенток с СПЯ и здоровых женщин. Они обнаружили, что данный показатель отрицательно коррелирует с ИМТ, индексом свободных андрогенов и индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR). J. Liu и соавт. на основе большого метаанализа (1282 участницы: 699 пациенток с СПЯ и 583 женщины контрольной группы), показавшего повышенные значения этого нейропептида в основной группе по сравнению с контрольной, предложили гипотезу, согласно которой высокий уровень ксипептина можно рассматривать как независимый маркер синдрома [24].

В исследовании Li Wang и соавт. оценивались биохимические и гормональные показатели при СПЯ. В группе пациенток с гиперандрогенией выявлены более высокие уровни липидов в крови, ЛГ и антимюллерова гормона (АМГ), чем у женщин контрольной группы. Изменения метаболизма глюкозы и липидов, а также гормональные нарушения в основной группе, как с ожирением, так и без него, были более значимыми. Результаты ROC-анализа продемонстрировали высокую прогностическую точ-

ность объединенных показателей для диагностики СПЯ: АМГ+количество антральных фолликулов ($AUC = 0,913$) и АМГ+ЛГ ($AUC = 0,901$) [25]. На основании этих работ показатель АМГ теперь рассматривают в качестве дополнительного маркера овариальной гиперандрогении. Средние уровни этого гормона в клетках гранулы яичников *in vitro* у пациенток с ановуляторным фенотипом СПЯ в 75 раз выше по сравнению с женщинами с регулярной овуляцией [26]. При СПЯ и морбидном ожирении (ИМТ > 40 кг/м²) уровень АМГ в сыворотке крови значительно выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по весу без СПЯ [27]. Однако в другом исследовании у женщин с ожирением и СПЯ уровень АМГ был ниже, чем в группе с СПЯ и нормальным ИМТ [28].

Одним из критериев диагностики СПЯ является гиперандрогения [29]. Хотя и существуют фенотипы этого заболевания без повышения выработки мужских половых гормонов, преобладающая часть пациенток имеют биохимическую и/или клиническую гиперандрогению. Стоит отметить, что для постановки диагноза необходимо исследовать уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с последующим расчетом индекса свободных андрогенов. Более предпочтителен метод tandemной масс-спектрометрии [30]. Однако с учетом его ограниченной доступности и высокой стоимости определение уровня тестостерона проводится иммуноферментными методами. Осложняет дифференциальную диагностику тот факт, что гиперандрогения встречается и у пациенток с ФГА. Отличие состоит в том, что избыток андрогенов при гипоталамической аменорее является следствием активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, как защитный механизм при различных видах стресса. Другой возможной причиной стоит рассматривать сосуществование двух патологий, когда СПЯ «задавлен» и может реализоваться при устранении стрессового фактора.

Например, в работе J.G. Wang и соавт. было обнаружено, что у женщин с ФГА и поликистозными яичниками (ПКЯ) по данным УЗИ повышена вероятность развития гиперандрогении после стимуляции гонадотропинами, а при увеличении ИМТ на 5–18% у пациенток с ФГА развивались олигоменорея и гиперандрогения [31]. В исследовании V. Mattle и соавт. у 6 из 120 больных ФГА манифестировали признаки СПЯ после пульс-терапии ГнРГ [32]. A. Dumont и соавт. сравнили показатели 40 женщин с ФГА и ПКЯ по данным УЗИ и 27 пациенток с гипоталамической аменореей и нормальной структурой яичников. Авторы не обнаружили различий в уровнях андрогенов и гонадотропинов, а ответ на пульсирующую терапию ГнРГ в итоге значимо не отличался [33].

Примечательно исследование K. Beitel и соавт. о пациентках с неандрогенным фенотипом СПЯ ($n = 58$) и с ФГА и поликистозной морфологией яичников ($n = 58$), сопоставимых по возрасту и ИМТ (ретроспективное исследование «случай-контроль»). В 1-й группе были обнаружены значительно более высокие уровни ЛГ, эстрадиола, тестостерона и более высокое соотношение ЛГ/ФСГ, а также более низкие уровни ГСПГ по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$). Далее были рассчитаны пороговые значения для прогнозирования ФГА-ПКЯ с помощью индекса Юдена. Самая высокая чувствительность была обнаружена для уровня эстрадиола в сыворотке крови

менее 37,5 пг/мл — 84,5% (95% ДИ: 72,6–92,6), тогда как отношение ЛГ/ФСГ менее 0,96 имело самую высокую специфичность — 94,8% (95% ДИ: 85,6–98,9). Линейный дискриминантный анализ концентрации тестостерона, ГСПГ и ЛГ позволил правильно классифицировать пациенток с ФГА-ПКЯ в 87,9% случаев (95% ДИ: 80,2–94,0%) [34]. Другие исследования показали, что изменения, характерные для СПЯ (повышенный уровень АМГ и ПКЯ по данным УЗИ), могут быть случайной находкой почти у 40% женщин с ФГА, а у 10% может быть сопутствующая овариальная гиперандрогения [35]. Таким образом, у корты женщин с ФГА и низким ИМТ при увеличении веса и изменении образа жизни может проявиться и доминировать СПЯ.

Инсулинорезистентность является важнейшим патогенетическим звеном овариальной гиперандрогении. В связи с этим в дифференциальной диагностике следует использовать и методы, способные продемонстрировать нарушение чувствительности к инсулину у пациенток. Одним из наиболее доступных способов является определение индекса HOMA-IR (глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5). Данный метод был описан R.S. Legro и соавт. HOMA-IR отражает чувствительность к инсулину у женщин с СПЯ и ожирением и обладает как высокой чувствительностью, так и специфичностью для выявления инсулинорезистентности [36].

В исследовании Naolin Zhang и соавт. оценивали взаимосвязь композиционного состава тела и инсулинорезистентности у пациенток с гиперандрогенией. У женщин с СПЯ наблюдалась более низкая чувствительность к инсулину, чем в популяции, при увеличении процента жировой ткани в организме. Уровни ЛГ, общего тестостерона, андростендиона и соотношение ЛГ/ФСГ были значительно выше у больных СПЯ по сравнению с контрольной группой, независимо от показателей отношения окружности бедер к окружности талии и объема жировой ткани. Была отмечена отрицательная корреляция между показателями жирового обмена (процент жировой ткани и ИМТ) и гормональным профилем (ЛГ, андростендион) в группе пациенток с СПЯ в отличие от контрольной группы [37]. Таким образом, при овариальной гиперандрогении может присутствовать инсулинорезистентность независимо от наличия избыточного веса. Учитывая повышенный риск развития нарушений углеводного обмена у женщин с СПЯ, целесообразно проведение глюкозотолерантного теста. Это исследование рекомендовано всем пациенткам как наиболее точный способ оценки гликемического статуса, независимо от ИМТ [38]. При этом для пациенток с ФГА характерны сниженные показатели инсулина [39].

Поликистозная структура яичников является одним из критериев СПЯ. Морфологически яичники имеют центральную строму, окруженную периферически расположенными фолликулами, тогда как увеличенное количество фолликулов в яичнике без этого типичного периферического распределения фолликулов было описано как мультифолликулярная структура яичников. При этом у женщин с ФГА встречается увеличение количества фолликулов в яичниках, что затрудняет дифференциальную диагностику [40]. При проведении УЗИ следует обращать внимание на структуру: при СПЯ более характерно распределение фолликулов по пе-

риферии, тогда как при ФГА может встречаться мультифолликулярное строение с распределением фолликулов по всему объему яичников.

Клинические особенности пациенток с ФГА обусловлены последствиями гипозестрогении, такими как снижение МПКТ и повышение риска кардиальной патологии вследствие потери протективного действия эстрогенов на костную и сердечно-сосудистую системы. По данным различных авторов, остеопения регистрируется у 25–90%, а остеопороз — у 19–44% взрослых женщин с нервной анорексией [41]. У женщин с аменореей МПКТ снижается на 2,4% в бедре и на 2,6% в позвоночнике ежегодно [42]. При активных физических нагрузках, которые привели к ФГА, плотность костной ткани тоже низкая, хотя и в меньшей степени, чем у пациенток с нервной анорексией. Z-критерий <-2,0 и от -1,0 до -2,0 были зарегистрированы у 15,4 и 39,8% спортсменок соответственно [43]. Профессиональный спорт может запускать не только ФГА, но и нарушать микроархитектуру и прочность костей, а также увеличивать риск стрессовых переломов (28–47% участниц), при этом сохраненный менструальный цикл эти риски частично нивелирует (17–25,6% участниц) [44, 45].

Если ФГА манифестирует в молодом возрасте, это необратимо ухудшает прирост костной массы, поскольку ее пик достигается к 18–25 годам. У женщин с началом заболевания до 18 лет снижение МПКТ нижних отделов позвоночника развивается быстрее, независимо от продолжительности аменореи. Кроме того, может быть нарушен конечный рост костей [46]. Несмотря на увеличение веса и восстановление менструального цикла, больные, у которых наблюдается потеря костной массы в подростковом возрасте, имеют ее хронический дефицит и повышенный риск переломов во взрослом возрасте [47].

Интересны работы, в которых оценивались особенности костной ткани и риск переломов у женщин с СПЯ [48]. Оказалось, что у пациенток с овариальной гиперандрогенией риск переломов ниже, чем у здоровых женщин, и, возможно, это объясняет, почему данное заболевание сохраняет свою высокую распространенность в популяции, несмотря на негативные репродуктивные последствия.

Риск предвзятости по всем исследованиям: не оценивался.

Дополнительные анализы: дополнительных анализов для данного исследования не было предусмотрено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

В статье были проанализированы возможные способы дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ. Мы отметили, что в опубликованных работах особую роль отводится первоначальному сбору анамнеза — по всем канонам диагностического поиска являющимся первичным звеном в дальнейшей цепи действий врача-клинициста. Таким образом, опрос пациенток на предмет наличия стрессовых ситуаций или нарушений питания, как в сторону ограничения и снижения калорийности, так и наоборот склонности к перееданию, должен являться неотъемлемой частью амбулаторного приема докторов. Немаловажным является характер нарушений менструального цикла: для ФГА более характерен длительный

период отсутствия менструаций, тогда как при СПЯ чаще встречается олигоменорея. Необходимо выявлять и оценивать выраженность клинических проявлений гиперандрогении и наличие симптомов гипоестрогении. В данном обзоре проанализированы публикации, посвященные лабораторной и инструментальной диагностике данных патологий как вспомогательных методов не только в установлении диагноза, но и для обнаружения осложнений. Исследования нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы способствуют созданию новых способов выявления заболеваний. По мнению ряда авторов, изменения уровней нейропептидов (NKВ и кистепептин) можно использовать как маркеры вышеописанных патологий. В представленной работе подробно освещена тема нарушений МПКТ у пациенток с длительным анамнезом аменореи, как одного из важнейших инвалидирующих последствий гипоестрогении.

Ограничения исследования: в данном исследовании в силу его особенностей, обусловленных анализом и разработкой критериев дифференциальной диагностики, ограничения не могут быть обсуждены.

Значение результатов

Данный обзор посвящен социально-значимым патологиям, так как нарушения в работе репродуктивной системы неизбежно приводят к снижению фертильности женщин, особенно при длительном течении и отсутствии лечения. Проведенная в этом исследовании оценка методов дифференциальной диагностики ФГА и СПЯ поможет своевременно выявлять данные заболевания, проводить адекватную медикаментозную терапию и при необходимости подключать к лечению врачей психиатрического профиля с целью коррекции нарушений пищевого поведения и проведения когнитивно-поведенческой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ФГА и СПЯ имеют контрастную патофизиологию, на практике дифференцировать эти две

распространенные причины менструальных нарушений бывает непросто. В литературе существуют большие различия в критериях, используемых для определения как СПЯ, так и ФГА.

Особую важность в диагностическом поиске представляет подробный сбор анамнеза. Наличие психосоматического стресса или нарушения режима питания характерны для пациенток с ФГА.

Фундаментальное патофизиологическое различие между данными нозологиями заключается в изменении секреции ГнРГ. При СПЯ частота и амплитуда выбросов ГнРГ повышены, а ФГА характеризуется выраженным снижением выработки ГнРГ, что приводит к патологическим изменениям секреции ЛГ, ФСГ. Низкие значения гонадотропинов, особенно ЛГ (<3 МЕ/л), свидетельствуют в пользу гипоталамической аменореи.

В этом обзоре освещены особенности диагностики ФГА и СПЯ, включающие расчет ИМТ, определение показателей ЛГ, андрогенов, инсулина, АМГ и ГСПГ, оценку МПКТ. Проанализированы относительно новые способы выявления заболеваний, такие как измерение кистепептина и NKВ. Представленные данные о сходствах и различиях данных патологий могут способствовать своевременной и правильной постановке диагноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hager M, Dewailly D, Marculescu R, et al. Stress and polycystic ovarian morphology in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective cohort study. *Reproductive biology and endocrinology*. 2023;21(1):42. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01095-5>
2. Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю., Иванец Т.Ю., Чернуха Г.Е. Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи // *Гинекология*. — 2019. — Т.21. — №4 — С.14–18. [Gusev DV, Kuznetsov SY, Ivanets TY, Chernukha GE. Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecology*. 2019;21(4):14–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190525>
3. Wang R, Mol BW. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(2):261–264. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew287>
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
5. Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:981491. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.981491>
6. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S, et al. Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2239–2243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.012>
7. Bomba M, Gambera A, Bonini L, et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertility and sterility*. 2007;87(4):876–885. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.09.011>
8. Pentz I, Nakić Radoš S. Functional hypothalamic amenorrhea and its psychological correlates: a controlled comparison. *Journal of reproductive and infant psychology*. 2017;35(2):137–149. doi: <https://doi.org/10.1080/02646838.2016.1278201>
9. Tranoulis A, Soldatou A, Georgiou D, et al. Adolescents and young women with functional hypothalamic amenorrhoea: is it time to move beyond the hormonal profile? *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020;301(4):1095–1101. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05499-1>
10. Tay CT, Teede HJ, Hill B, et al. Increased prevalence of eating disorders, low self-esteem, and psychological distress in women with polycystic ovary syndrome: a community-based cohort study. *Fertility and sterility*. 2019;112(2):353–361. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.027>

11. Cesta CE, Månsson M, Palm C, et al. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196–203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>
12. Joy E, Kussman A, Nattiv A. 2016 update on eating disorders in athletes: A comprehensive narrative review with a focus on clinical assessment and management. *British journal of sports medicine*. 2016;50(3):154–162. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095735>
13. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С., Зеленкова-Захарчук Т.А., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №6. — С.121–131. [Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, Zelenkova-Zakharchuk TA, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Mikheev RK. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121–131 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>
14. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*. 2010;8:41. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-41>
15. Abou Sherif S, Newman R, Haboosh S, et al. Investigating the potential of clinical and biochemical markers to differentiate between functional hypothalamic amenorrhoea and polycystic ovarian syndrome: A retrospective observational study. *Clinical endocrinology (Oxf)*. 2021;95(4):618–627. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14571>
16. Олина А.А., Метелева Т.А., Пирожникова Н.М. Синдром поликистозных яичников и репродуктивное поведение современной молодежи // *ПМЖ. Мать и дитя*. — 2020. — Т.3. — №1. — С.3–8. [Olina AA, Meteleva TA, Pirozhnikova NM. Polycystic ovary syndrome and reproductive behavior of today's youth. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):3–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-1-3-8>
17. Москвичева Ю.Б., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Чернуха Г.Е. Оценка питания, состава тела и особенности диетологического консультирования пациенток с функциональной гипоталамической аменореей // *Вопросы питания*. — 2018. — Т.87. — №1. — С.85–91. [Moskvicheva YuB, Gusev DV, Tabeeva GI, Chernukha GE. Evaluation of nutrition, body composition and features of dietetic counseling for patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018;87(1):85–91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10010>
18. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Деева М.А., Гусева М.А. Нервная анорексия и нервная булимия: от истории к современности // *Российский психиатрический журнал*. — 2016. — Т.3. — С.36–45. [Barylnik YB, Filippova NV, Deeva MA, Guseva MA. Anorexia nervosa and bulimia nervosa: from history to the present. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2016;(3):36–45. (In Russ.)]
19. Carmina E, Fruszzetti F, Lobo RA. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34(4):301–304. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395842>
20. Nestor CC, Merkley CM, Lehman MN, et al. KNDy neurons as the GnRH pulse generator: Recent studies in ruminants. *Peptides*. 2023;164:171005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2023.171005>
21. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70(3):635–643. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02481-4>
22. Hofmann TE, Haas U, Ahnis V, et al. Sa1999 Kisspeptin Is Inversely Associated with Exercise in Patients with Anorexia Nervosa. *Gastroenterology*. 2016;150.S428. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(16\)31487-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(16)31487-1)
23. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Decreased neurokinin B as a risk factor of functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2216313. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2216313>
24. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
25. Wang L, Luo M, Yu X, et al. Assessing the clinical diagnostic value of anti-Müllerian hormone in polycystic ovarian syndrome and its correlation with clinical and metabolism indicators. *Journal of ovarian research*. 2024;17(1):78. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01405-4>
26. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92:240–245. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1582>
27. Oueslati I, Hammami MB, Boukriba S, et al. Anti Mullerian hormone as a diagnostic tool for polycystic ovary syndrome in women of reproductive age with morbid obesity. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2022;43:381–387. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0078>
28. Carmina E, Lobo RA. Comparing Lean and Obese PCOS in Different PCOS Phenotypes: Evidence That the Body Weight Is More Important than the Rotterdam Phenotype in Influencing the Metabolic Status. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022;12:2313. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102313>
29. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467–520. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
30. Cho SE, Han J, Park JH, et al. Clinical Usefulness of Ultraperformance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Low Serum Testosterone Measurement. *Annals of laboratory medicine*. 2023;43(1):19–28. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.1.19>
31. Wang JG, Lobo RA. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1394–1397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1716>
32. Mattle V, Bilgycildirim A, Hadziomerovic D, et al. Polycystic ovarian disease unmasked by pulsatile GnRH therapy in a subgroup of women with hypothalamic amenorrhea. *Fertility and sterility*. 2008;89(2):404–409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.02.063>
33. Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, et al. Does polycystic ovarian morphology influence the response to treatment with pulsatile GnRH in functional hypothalamic amenorrhea? *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 2016;14(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0159-8>
34. Beil K, Dewailly D, Seemann R, et al. Polycystic Ovary Syndrome Phenotype D Versus Functional Hypothalamic Amenorrhea With Polycystic Ovarian Morphology: A Retrospective Study About a Frequent Differential Diagnosis. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2022;13:904706. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904706>
35. Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology (Oxf)*. 2021;95(2):239–252. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14402>
36. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with Polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83:2694–2698. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.5054>
37. Zhang H, Wang W, Zhao J, et al. Relationship between body composition, insulin resistance, and hormonal profiles in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2023;13:1085656. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1085656>
38. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Monash University. doi: <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
39. Shufelt CL, Saadedine M, Cook-Wiens G, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea and Preclinical Cardiovascular Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2023;109(1):e51–e57. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad498>
40. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):4236–43. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1836>
41. Workman C, Blalock DV, Mehler PS. Bone density status in a large population of patients with anorexia nervosa. *Bone*. 2020;131:115161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115161>

42. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2818>
43. Gibbs JC, Williams NI, De Souza MJ. Prevalence of individual and combined components of the female athlete triad. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(5):985-96. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31827e1bdc>
44. Ackerman KE, Cano Sokoloff N, DE Nardo Maffazioli G, et al. Fractures in Relation to Menstrual Status and Bone Parameters in Young Athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(8):1577-86. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000574>
45. Christo K, Prabhakaran R, Lamparello B, et al. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. *Pediatrics*. 2008;121(6):1127-36. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2392>
46. Georgopoulos NA, Theodoropoulou A, Roupas NA, et al. Growth velocity and final height in elite female rhythmic and artistic gymnasts. *Hormones (Athens)*. 2012;11(1):61-9. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401538>
47. Barrack MT, Van Loan MD, Rauh MJ, Nichols JF. Body mass, training, menses, and bone in adolescent runners: a 3-yr follow-up. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(6):959-66. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318201d7bb>
48. Manthey C, Cepon-Robins T, Warrener A. Hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome may have a protective effect against fracture risk in female athletes: A pilot study. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*. 2024:e24070. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.24070>

Рукопись получена: 09.10.2023. Одобрена к публикации: 07.11.2023. Опубликовано online: 28.02.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Абсатарова Юлия Сергеевна**, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia] ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Евсеева Юлия Сергеевна [Yulia S. Evseeva, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Михеев Роберт Константинович [Robert K. Mikheev, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Evseeva YS, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Mikheev RK. Difficulties of differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):83-91. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© Т.Л. Каронова^{1,2}, В.В. Салухов³, Ф.Х. Дзгоева⁴, Е.А. Пигарова⁴, Г.Р. Галстян⁴, С.В. Булгакова⁵, Г.Р. Вагапова⁶, Н.И. Волкова⁷, Т.П. Киселева⁸, Т.Н. Маркова^{9,10}, О.В. Ремизов¹¹, Л.А. Скакун^{12,14}, В.Л. Тюльганова^{13,14}, В.В. Являнская^{15,16}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

⁵Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁶Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁷Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

⁸Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁹Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

¹⁰Российский университет медицины, Москва, Россия

¹¹Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

¹²Городская больница №11, Челябинск, Россия

¹³Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

¹⁴Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹⁵Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

¹⁶Краевая клиническая больница №2, Краснодар, Россия

В г. Владикавказе 27 сентября 2024 г. состоялось рабочее совещание в дискуссионном формате по проблеме дефицита витамина D у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Цель заседания — оценить взаимосвязь дефицита витамина D с избыточной массой тела и коморбидными нарушениями, рассмотреть современные стратегии и практические аспекты ведения таких пациентов в практике эндокринолога.

Резолюцию рабочего совещания разработали его участники — ведущие специалисты-эндокринологи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; недостаточность; дефицит; избыточная масса тела; ожирение; сахарный диабет 2 типа; колекальциферол.

VITAMIN D DEFICIENCY IN OVERWEIGHT PATIENTS: CURRENT STRATEGIES AND PRACTICAL ASPECTS

© Tatiana L. Karonova^{1,2}, Vladimir V. Salukhov³, Fatima Kh. Dzgoeva⁴, Ekaterina A. Pigarova⁴, Gagik R. Galstyan⁴, Svetlana V. Bulgakova⁵, Gulnar R. Vagapova⁶, Natalya I. Volkova⁷, Tatiana P. Kiseleva⁸, Tatiana N. Markova^{9,10}, Oleg V. Remizov¹¹, Larisa A. Skakun^{12,14}, Valeria L. Tyulganova^{13,14}, Valeria V. Yavlyanskaya^{15,16}

¹Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

⁴Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁵Samara State Medical University, Samara, Russia

⁶Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

⁸Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

⁹Endocrinology Dispensary of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

¹⁰Russian University of Medicine, Moscow, Russia

¹¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

¹²City Hospital No. 11, Chelyabinsk, Russia

¹³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

¹⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

¹⁶Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025

Проблемы эндокринологии 2025;71(1):92-98

Received: 01.02.2025. Accepted: 17.02.2025.

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13557>



Problems of Endocrinology. 2025;71(1):92-98

On September 27, 2024, a discussion-based working meeting on the issue of vitamin D deficiency in patients with overweight and obesity was held in Vladikavkaz. The meeting aimed to evaluate the relationship between vitamin D deficiency, overweight, and associated comorbidities, as well as to explore modern strategies and practical approaches for managing such patients in endocrinology practice. The resolution of the meeting was developed by its participants, comprising leading endocrinologists.

KEYWORDS: *vitamin D; insufficiency; deficiency; overweight; obesity; diabetes mellitus type 2; cholecalciferol.*

Известно, что витамин D относится к важным микронутриентам, регулирующим не только костно-минеральный обмен, но и поддерживающим функционирование многих систем организма [1–4]. По мере изучения и подтверждения многогранности функций витамина D все более актуальным становится разработка стратегий, направленных на уменьшение встречаемости дефицита/недостаточности витамина D в популяции. Сегодня выделяют ряд факторов, включая ограниченное воздействие солнечного света, недостаточное питание, заболевания ЖКТ, социальные, а также экономические и национальные факторы, которые ассоциированы с низким уровнем обеспеченности данным нутриентом [5–8].

В последнее десятилетие внимание специалистов сфокусировано на вопросах потенциального влияния витамина D на развитие и течение ряда эндокринных, включая ожирение и сахарный диабет (СД), а также аутоиммунных и онкологических заболеваний [9–13].

Ожирение представляет собой многофакторное хроническое рецидивирующее заболевание с положительным энергетическим балансом и избыточным накоплением жира, которое способствует снижению качества и продолжительности жизни [14–16]. За последние 50 лет показатели распространенности ожирения во всем мире неуклонно растут, принимая характер пандемии, что негативно сказывается на общественном здравоохранении и экономике. Так, результаты ранее проведенных исследований показали, что более 650 миллионов взрослых (примерно 13% взрослого населения мира) страдают ожирением, а среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет его распространенность достигает более 340 миллионов [17, 18].

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЯ

Наблюдающийся параллельный рост распространенности ожирения и дефицита витамина D в популяции может быть объяснен общим этиологическим фактором, а именно современным образом жизни, который характеризуется низкой физической активностью, ограниченным временем пребывания на солнце с дополнительным использованием солнцезащитных кремов, а также пищевыми привычками, включая потребление высококалорийных продуктов, не содержащих витамин D или нарушающих его всасывание. Наличие у большинства больных ожирением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также негативно сказывается на обеспеченности витамином D за счет уменьшения активности гидроксилаз печени, принимающих участие в образовании транспортной формы витамина D — 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) или кальцидиола. Дополнительно при избыточном количестве жировой ткани наблюдается уменьшение биодоступности витамина D вследствие его секвестрации в жировых депо организма как высоко-

колипофильного вещества [19]. Несмотря на это, следует учитывать тот факт, что уменьшение объема жирового депо при снижении массы тела не приводит к увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в связи с тем, что витамин D разрушается до неактивных форм и не поступает в кровоток [20]. Растущая популярность метаболической (бариатрической) хирургии, часто сопровождающейся развитием синдрома мальабсорбции, может усугублять недостаточность витамина D [21–23], особенно если статус витамина D остался без должного внимания до или после оперативного лечения.

Связь дефицита витамина D с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями (СД, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеоартрит и др.) обсуждается в ряде метаанализов [24–28]. Установлено, что в печени, жировой ткани и мышцах витамин D способен проявлять противовоспалительное действие. Данный факт подтверждается уменьшением метилирования генов адипокинов, связанных с воспалением, а также инфильтрации макрофагами в условиях дефицита витамина D. В то же время нормализация уровня витамина D, наоборот, ассоциирована со снижением воспалительной реакции в висцеральной жировой клетчатке [29, 30]. В совокупности эти данные подчеркивают важное значение дефицита витамина D в активации процессов воспаления в висцеральном жире, а также роль этого нутриента в качестве важного фактора регуляции в патогенезе ожирения [31].

Следует отметить и важность генетически детерминированного состояния рецепторов витамина D (VDR), которые принимают участие в пролиферации и гипертрофии адипоцитов [32]. Исследовательские работы на жировой ткани животных и человека *in vitro* показали, что витамин D оказывает разнонаправленное (стимулирующее или ингибирующее) воздействие на адипогенез посредством влияния на факторы транскрипции и модуляции экспрессии генов [33]. Так, результаты исследований показали влияние витамина D посредством VDR-зависимого подавления экспрессии PPAR γ (рецептор, активируемого пролифератором пероксисом, гамма) [34]. Таким образом, накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу важной патофизиологической роли витамина D в дифференцировке жировой ткани.

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЯ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Известно, что дефицит витамина D у пациентов с ожирением, особенно в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД2), является фактором, повышающим вероятность развития и прогрессирования осложнений данных заболеваний [35, 36]. При этом весьма ограничено количество доклинических и клинических исследований, проведенных с целью изучения взаимосвязи

между уровнем обеспеченности витамином D и СД2. Перекрестные исследования при этом подтверждают положительную связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателем чувствительности тканей к инсулину и индексом инсулинорезистентности при проведении гиперинсулинемического эугликемического клэмпса [37]. Авторы объясняют такую связь увеличением экспрессии VDR в мышцах, печени и жировой ткани с последующей активацией транскрипции генов, увеличивающих содержание (в экспериментальных моделях в 2,4 раза) субстрата рецепторов инсулина (IRS) в органах-мишенях и улучшением клеточного транспорта глюкозы [26]. Дополнительно, активная форма витамина D — кальцитриол (1,25(OH)₂D), повышая экспрессию кальбиндина, может снижать цитокин-индуцированный апоптоз β-клеток, а также уменьшать накопление продуктов гликирования, что в свою очередь ассоциировано с уменьшением резистентности к инсулину и снижением риска развития осложнений СД2 [14].

Анализ литературы свидетельствует о наличии данных в пользу улучшения чувствительности к инсулину за счет повышения 1,25(OH)₂D — опосредованной экспрессии рецепторов инсулина и увеличения активации PPAR-δ (рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, дельта). Примечательно, что PPAR-δ принимает участие в регуляции метаболизма жирных кислот в жировой ткани и скелетных мышцах. Также установлена роль витамина D в секреции инсулина (поскольку 1,25(OH)₂D выступает в роли химического посредника, регулирующего поток кальция в β-клетки поджелудочной железы). Таким образом, дефицит витамина D может приводить к снижению секреции инсулина [37, 38].

Вышеизложенные сведения о важной роли витамина D в регуляции секреции инсулина и чувствительности к нему в тканях и органах-мишенях, а также возможные механизмы участия в модуляции процессов воспаления и метаболизме липидов в случае дефицита подтверждают участие витамина D в развитии нарушений углеводного обмена, включая СД2.

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Как известно, ожирение ассоциировано с развитием нарушений репродуктивного здоровья у женщин, которые включают в себя нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, более раннее наступление менопаузы, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и препятствие к использованию вспомогательных репродуктивных технологий, а также с развитием гипогонадизма у мужчин. Целый ряд исследований подтвердил тот факт, что на фертильность женщин и мужчин может оказывать влияние дефицит витамина D, поскольку присутствие рецепторов витамина D и ферментов, участвующих в его метаболизме, обнаружено в органах репродуктивной системы и сперматозоидах человека. Полагают, что влияние витамина D на органы-мишени возможно как напрямую — посредством связывания со своими рецепторами, так и опосредованно, — через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (прогестерона, эстрогенов и тестостерона), необходимых для полноценного

созревания фолликулов и эндометрия [39–42]. Исследование О.А. Громовой и соавт. показало регуляцию эндометриальной экспрессии гена *HOXA10* витамином D, который необходим для процесса имплантации, а также участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия посредством различных молекулярных и цитокиновых механизмов. Все это в итоге способствует успешной имплантации эмбриона. Результаты указанного исследования продемонстрировали, что достаточный уровень 25(OH)D в сыворотке крови (более 30 нг/мл) улучшает результаты ВРТ по количеству достигнутых клинических беременностей [43]. В последнее время появляются данные, свидетельствующие и о положительном влиянии терапии препаратами витамина D на овуляцию и частоту наступления беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников [44, 45]. Между тем вопрос, оказывает ли прием витамина D положительное влияние на другие результаты ЭКО, включая частоту оплодотворения и продолжающуюся беременность, требует дальнейшего изучения. Кроме того, крайне важно определить, какие формы и дозы витамина D могут быть оптимальными во время цикла ЭКО, поскольку в настоящее время такие исследования отсутствуют [46].

Современные исследования демонстрируют частое сочетание дефицита витамина D с мужским бесплодием, низким уровнем тестостерона, а низкие значения 25(OH)D крови — с низким качеством спермы. Однако, несмотря на полученные результаты, на сегодняшний день все еще нет убедительных доказательств положительного влияния приема препаратов витамина D на показатели спермы и гормональные изменения, что подтверждает необходимость проведения дополнительных клинических исследований в этой области [47].

СВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И ОЖИРЕНИЯ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ

Исследования последних лет продемонстрировали, что наличие ожирения ассоциировано с повышенным риском развития некоторых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), в том числе гриппа, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также COVID-19. Так, было показано, что наличие избыточной массы тела отрицательно влияет на гуморальное звено иммунитета, а также ассоциировано с развитием критических осложнений вирусных инфекций [48, 49]. Накоплены данные, свидетельствующие об участии витамина D в активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. Что обусловлено наличием в иммунных клетках экспрессии гена *CYP27B1*, кодирующего фермент 1-альфа-гидроксилазу [50]. Одна из функций витамина D связана с локальным увеличением концентрации кальцитриола при ОРВИ и других инфекционных заболеваниях за счет индукции синтеза антимикробных пептидов, таких как дефензины и кателицидин LL-37 [51, 52]. Для витамина D дополнительно описано подавление пролиферации и дифференцировки Т-хелперов (Th) со снижением уровня Th17, а также изменением баланса между Th2 и Th1, что способствует снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов и синтезу противовоспалительных цитокинов [53].

Популяционные исследования демонстрируют, что наиболее низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови регистрируется в зимние и весенние месяцы [54], что совпадает с повышением заболеваемости ОРВИ. При этом результаты ранее проведенных исследований демонстрируют снижение заболеваемости и тяжести течения ОРВИ у лиц с нормальным уровнем обеспеченности витамином D [55]. Результаты исследования, проведенного в Великобритании, показали снижение заболеваемости ОРВИ на 7% при повышении уровня 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 10 нмоль/л [56]. Исследования, проведенные во время пандемии, также продемонстрировали связь между дефицитом витамина D и более тяжелым течением COVID-19 [57], а также положительный эффект терапии колекальциферолом на клиническое течение заболевания и уровень воспалительных маркеров [58, 59]. Следует отметить, что положительные эффекты от данной терапии наблюдались у больных независимо от их массы тела.

Таким образом, принимая во внимание известные иммуномодулирующие эффекты витамина D, накопленные данные о положительном влиянии терапии колекальциферолом, можно рассматривать дефицит витамина D у больных ожирением как дополнительный модифицируемый фактор, оказывающий влияние на течение ОРВИ, в том числе COVID-19.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ И АССОЦИИРОВАННЫМИ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2021 г.), диагностика дефицита витамина D проводится с помощью определения в крови уровня 25(OH)D, суммарного для двух форм витамина — D₃ и D₂ [60]. Для профилактики дефицита витамина D у взрослых рекомендуется его прием в дозе 800–1000 МЕ в сутки. В то же время при выявлении дефицита витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) лечение взрослых пациентов рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы колекальциферола 400 000 МЕ, часто распределенной на 8 недель, а для коррекции недостаточности (уровень 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 20–30 нг/мл) использовать половину этой дозы (200 000 МЕ), как правило распределенной на 4 недели, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки для сохранения 25(OH)D в целевом диапазоне.

Выбор схемы лечения (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента, а также максимальной ожидаемой приверженности к лечению. Пациентам с ожирением, НАЖБП, синдромами мальабсорбции, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм желчных кислот и витамина D, может потребоваться прием в 2–3 раза более высоких доз колекальциферола с последующим переходом на поддерживающую дозу (не менее 3000–6000 МЕ в сутки) для достижения целевого уровня 25(OH)D [60].

Целевой диапазон показателя 25(OH)D крови на фоне терапии до сих пор остается предметом дискуссий. Так, для реализации витамином D его иммуномодулирующих

свойств нередко обсуждается концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 30–50 нг/мл [61]. В двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с ожирением и дефицитом витамина D лечение колекальциферолом в дозе 50 000 МЕ в неделю в течение трех месяцев оказало положительное влияние на снижение массы тела и уменьшение жировой массы [62]. Параллельно увеличению концентрации 25(OH)D в сыворотке крови отмечалось снижение ПТГ и провоспалительных маркеров крови. Таким образом, полученные результаты позволяют подтвердить возможность эффективного управления массой тела на фоне повышения уровня 25(OH)D крови при использовании колекальциферола в дозе 50 000 МЕ в неделю [62].

В настоящее время к лекарственным препаратам колекальциферола, используемым для профилактики и лечения недостаточности/дефицита витамина D, относится препарат Солигамма®, который выпускается в виде таблеток малого размера, покрытых пленочной оболочкой, в дозировке 10 000 МЕ. При дефиците витамина D взрослым рекомендуется прием пяти таблеток Солигамма® 1 раз в неделю в течение 8 недель, что соответствует терапевтической дозе 400 000 МЕ. Коррекция недостаточности витамина D может проводиться при помощи приема пяти таблеток 1 раз в неделю в течение 4 недель, что соответствует суммарной дозе 200 000 МЕ [63]. В случае лечения пациентов с синдромом мальабсорбции, ожирением или лиц, принимающих препараты, нарушающие всасывание или метаболизм витамина D, доза витамина D должна быть увеличена в 2–3 раза или увеличение дозы может происходить с помощью повышения длительности приема препарата. При этом второй вариант для ряда пациентов может носить приоритетный характер. Необходимо отметить тот факт, что перед назначением терапевтических (насыщающих) доз витамина D требуется исключить наличие у больного первичного гиперпаратиреоза или гранулематозных заболеваний, при которых терапия колекальциферолом может привести к гиперкальциемии. Для поддержания достигнутых целевых уровней 25(OH)D крови целесообразно продолжать прием Солигамма® по одной таблетке в дозе 10 000 МЕ один раз в неделю [60]. Такой вариант терапии показал одинаковую эффективность по сравнению с приемом масляных капель витамина D в отношении повышения концентрации 25(OH)D [64]. Назначение профилактических поддерживающих доз обычно не требует контроля показателей фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, Са общий, альбумин, креатинин, фосфор), а контроль уровня 25(OH)D в крови рекомендуется оценивать через два-три месяца от начала лечения через три или более дней после последнего приема витамина D в дозе, превышающей 10 000 МЕ [60].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. 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

- Li M, Jiang S, Dong C, Jiang D. Association between fat-soluble vitamins and metabolic syndromes in US adults: a cross-section study from NHANES database. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):178. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01711-4>
- Izzo M, Carrizzo A, Izzo C, et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(5):452. doi: <https://doi.org/10.3390/life11050452>
- Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D: вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т.19. — №1. — С. 123-133. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>
- Zhao S, Qian F, Wan Z, et al. Vitamin D and major chronic diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(12):1050-1061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.04.018>
- WHO. Fact Sheet: Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Raymond-Lezman JR, Riskin SI. Benefits and risks of sun exposure to maintain adequate vitamin D levels. *Cureus*. 2023;15(5):e38578. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.38578>
- Wells JCK, Marphatia AA, Amable G, et al. The future of human malnutrition: rebalancing agency for better nutritional health. *Global Health*. 2021;17(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00767-4>
- Giustina A, di Filippo L, Allora A, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):121-138. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09792-7>
- Shymanskyi I, Lisakovska O, Mazanova A, Veliky M. Vitamin D deficiency and diabetes mellitus. Available from: <https://www.intechopen.com/chapter/69402> doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.89543>
- Galuşca D, Popoviciu MS, Babeş EE, et al. Vitamin D implications and effect of supplementation in endocrine disorders: autoimmune thyroid disorders (Hashimoto's disease and Grave's disease), diabetes mellitus and obesity. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):194. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58020194>
- Tang J, Shan S, Li F, Yun P. Effects of vitamin D supplementation on autoantibodies and thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(52):e36759. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036759>
- McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158-169. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>
- Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Андреева А.Т. и др. Дефицит витамина D: причина или следствие ожирения? // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 49-52. [Karonova TL, Shmonina IA, Andreeva AT, et al. Deficit vitamina D: prichina ili sledstvie ozhireniya? *Consilium Medicum*. 2016;18(4):49-52 (In Russ.)]
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15: 288-298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — №10. — С. 14-22. [Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, i dr. Rasprostranennost' abdominal'nogo ozhireniya v sub'ektah Rossijskoj Federacii i ego svyaz' s social'no-ekonomicheskim statusom, rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF. *Terapevticheskij arhiv*. 2018;90(10):14-22 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — Т. 23. — №6. — С. 123-130. [Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
- WHO – Obesity and overweight. Available from: <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 96-105. [Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Alzohily B, AlMenhali A, Gariballa S, et al. Unraveling the complex interplay between obesity and vitamin D metabolism. *Sci Rep*. 2024;14(1):7583. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58154-z>
- Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D при эндокринных заболеваниях // *Лабораторная служба*. — 2021. — Т. 10. — №2. — С.34–46. [Pigarova EA, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. The role of vitamin D in endocrine diseases. *Laboratory Service*. 2021;10(2):3446. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/labs20211002134>
- Musella M, Berardi G, Vitiello A, et al. Vitamin D deficiency in patients with morbid obesity before and after metabolic bariatric surgery. *Nutrients*. 2022;14(16): 3319. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14163319>
- Cornejo-Pareja I, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Metabolic and endocrine consequences of bariatric surgery. *Front. Endocrinol*. 2019;10:626. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00626>
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я. Влияние бариатрической хирургии на костный метаболизм: в фокусе витамин D // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 116-122. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Rozhinskaya LY. Effects of bariatric surgery on bone metabolism: focusing on vitamin D. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):116-122. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12702>
- Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev*. 2021;22(2):e13134. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13134>
- Pereira M, Ribas de Farias Costa P, Miranda Pereira E, et al. Does vitamin D deficiency increase the risk of obesity in adults and the elderly? A systematic review of prospective cohort studies. *Public Health*. 2021;190:123-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.04.031>
- Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(9):1182. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10091182>
- Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Взаимосвязь статуса витамина D с развитием и течением сахарного диабета типа 1 // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №1. — С. 82–87. [Povaliaeva AA, Pigarova EA, Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. The relationship of vitamin D status with the development and course of diabetes mellitus type 1. *Obesity and metabolism*. 2020;17(1):82-87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12206>
- Skaaby T, Thuesen BH, Linneberg A. Vitamin D, cardiovascular disease and risk factors. in: ultraviolet light in human health, diseases and environment. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:221-230. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_18
- Mirza I, Mohamed A, Deen H, et al. Obesity-associated vitamin D deficiency correlates with adipose tissue DNA hypomethylation, inflammation, and vascular dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214377>
- Nimitphong H, Guo W, Holick MF, Fried SK, Lee M. Vitamin D inhibits adipokine production and inflammatory signaling through the vitamin D receptor in human adipocytes. *Obesity*. 2021;29:562-568. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.23109>
- Matthews DG, D'angelo J, Drellich J, Welsh J. Adipose-specific VDR deletion alters body fat and enhances mammary epithelial density. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164: 299-308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.035>
- Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front Physiol*. 2014;5:228. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00228>

33. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 290: E916-E924. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>
34. Narvaez CJ, Simmons KM, Brunton J, et al. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. *J Cell Physiol*. 2013;228:2024-2036. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.24371>
35. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:177-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
36. Vijay GS, Ghonge S, Vajjala S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study. *Cureus*. 2023;15(5):e38952. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.38952>
37. Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*. 2021;13(10):3491. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103491>
38. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, et al. The role of Vitamin D and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: state of the art. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(20):15485. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>
39. Gorelova IV, Popova PV, Rulev MV. Vitamin D and reproductive health. *Prob. Endocrinol*. 2020;66(5):96-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12468>
40. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, et al. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2450-2455. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1213>
41. Merhi ZO, Seifer DB, Weedon J, et al. Circulating vitamin D correlates with serum antimüllerian hormone levels in late-reproductive-aged women: Women's Interagency HIV Study. *Fertil Steril*. 2012;98(1):228-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.029>
42. Karimi E, Arab A, Rafiee M, Amani R. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve. *Sci Rep*. 2021;11(1):16005. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95481-x>
43. Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // *Гинекология*. — 2016. — Т. 18. — №3. — С. 34-39. [Gromova OA, Torshin IYu, Dzhydzhiihiya LK, Gogoleva IV. Roli vitamina D v profilaktike i lechenii zhenskogo besplodiya. *Ginekologiya*. 2016;18(3):34-39 (In Russ.)]
44. Yang M, Shen X, Lu D, Peng J, Zhou S, Xu L, Zhang J. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 14:1148556. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148556>
45. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, et al. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod*. 2017;32(1):208-214. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew304>
46. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract*. 2013;67(3):225-235. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12031>
47. Adamczewska D, Słowikowska-Hilczek J, Walczak-Jędrzejewska R. The association between vitamin D and the components of male fertility: a systematic review. *Biomedicine*. 2022;11(1):90. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11010090>
48. Lempesis IG, Georgakopoulou VE. Implications of obesity and adiposopathy on respiratory infections; focus on emerging challenges. *World J Clin Cases*. 2023;11(13):2925-2933. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i13.2925>
49. Горелов А.В., Малявин А.Г., Бабак С.Л. и др. Заключение совета экспертов. Роль витамина D в профилактике острых респираторных инфекций // *Инфекционные болезни*. — 2023. — Т. 21. — №1. — С. 162-171. [Gorelov AV, Malyavin AG, Babak SL, et al. Expert Consensus Statement. Role of vitamin D in the prevention of acute respiratory infections. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023;21(1):162-170. (In Russian)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-1-162-170>
50. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
51. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225-235. doi: <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>
52. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011;6(10):e25333. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>
53. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-3021. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
54. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Первое Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209-1216. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1209-1216 (In Russian)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
55. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16173020>
56. Berry D, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *British J Nutrition*. 2011;106(9):1433-1440. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511001991>
57. Karonova TL, Kudryavtsev IV, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D status and immune response in hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):305. doi: <https://doi.org/10.3390/ph15030305>
58. Karonova TL, Golovatyuk KA, Kudryavtsev IV, et al. Effect of cholecalciferol supplementation on the clinical features and inflammatory markers in hospitalized COVID-19 patients: a randomized, open-label, single-center study. *Nutrients*. 2022;14(13):2602. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14132602>
59. Karonova TL, Mikhaylova AA, Golovatyuk KA, et al. Vitamin D metabolism parameters and cytokine profile in COVID-19 patients with bolus cholecalciferol supplementation. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1408. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131408>
60. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D // *Остеопороз и остеопатия*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С.4-26. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>
61. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Metaanalysis. *Clin Chem*. 2013;59:381-391. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.193003>
62. Lotfi-Dizaji L, Mahboob S, Aliashrafi S, et al. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Endocrinol*. 2019;90:94-101. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13861>
63. Данные сайта ГРЛС. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
64. Helde Frankling M, Norlin AC, Hansen S, et al. Are vitamin D3 tablets and oil drops equally effective in raising 25-hydroxyvitamin D concentrations? A post-hoc analysis of an observational study on immunodeficient patients. *Nutrients*. 2020;12(5):1230. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051230>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент, профессор [Tatiana L. Karonova, PhD, Chief esearcher, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; SPIN-код: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., проф. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент [Svetlana V. Bulgakova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>;
e-mail: osteoporosis63@gmail.com

Вагапова Гульнар Рифатовна, д.м.н., проф. [Gulnar R. Vagapova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8493-7893>; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., проф. [Natalya I. Volkova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; SPIN-код: 3146-8337; e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., проф. [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н. [Fatima Kh. Dzgoeva, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Киселева Татьяна Петровна, д.м.н., проф. [Tatiana P. Kiseleva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0425-6567>; SPIN-код: 3072-5384; e-mail: kistapet@mail.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., проф. [Tatiana N. Markova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>

Ремизов Олег Валерьевич, д.м.н. [Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>;
e-mail: oleg_remizov@mail.ru

Скакун Лариса Александровна [Larisa A. Skakun]; e-mail: info@clinicaistochnik.ru

Тюльганова Валерия Леонидовна, к.м.н. [Valeria L. Tul'ganova, MD, PhD]; e-mail: val_tu@mail.ru

Являнская Валерия Валерьевна, к.м.н. [Valeria V. Yavlyanskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1463-2610>

ЦИТИРОВАТЬ:

Каронова Т.Л., Салухов В.В., Булгакова С.В., Вагапова Г.Р., Волкова Н.И., Галстян Г.Р., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Маркова Т.Н., Пигарова Е.А., Скакун Л.А., Тюльганова В.Л., Являнская В.В. Дефицит витамина D у пациентов с избыточной массой тела: современные стратегии и практические аспекты // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. 92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13557>

TO CITE THIS ARTICLE:

Karonova TL, Salukhov VV, Bulgakova SV, Vagapova GR, Volkova NI, Galstyan GR, Dzgoeva FKh, Kiseleva TP, Markova TN, Pigarova EA, Skakun LA, Tyulganova VL, Yavlyanskaya VV. Vitamin D deficiency in overweight patients: current strategies and practical aspects. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):92-98. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13557>

